目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.3.1 薬物動態 11
2.5.3.2 薬力学 12
2.5.3.3 免疫原性 12
2.5.3.4 母集団薬物動態解析（MMY1001試験及びMMY1003試験） 12
2.5.3.5 曝露反応解析（MMY1001試験） 13
2.5.3.6 本薬の薬物動態の国内外差 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 試験対象集団 15
2.5.4.2 試験デザイン 15
2.5.4.3 統計学的手法 16
2.5.4.4 有効性の結果の比較 16
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 43
2.5.4.6 有効性のまとめ 43
2.5.4.7 付録 46
2.5.5 安全性の概括評価 73
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 73
2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 74
2.5.5.3 有害事象 77
2.5.5.4 MMY1003試験の安全性の結果 118
2.5.5.5 海外MMY1001試験第1相（用量漸増/用量拡大パート）の安全性の結果 125
2.5.5.6 用量制限毒性 125
2.5.5.7 世界における市販後使用経験 126
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 128
2.5.6.1 治療の背景 128
2.5.6.2 ベネフィット 129
2.5.6.3 リスク 131
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 136
2.5.7 参考文献 138

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
AUC	血清中濃度―時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B cell maturation antigen）
CAR-T	キメラ抗原受容体発現 T（細胞）［chimeric antigen receptor T（cell）］
CCO	クリニカルカットオフ（clinical cutoff）
CD	cluster of differentiation
CI	信頼区間（confidence interval）
cilta-cel	ciltacabtagene autoleucel
CL_0	初回 step-up 投与直後の総クリアランス（total clearance at time 0）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CR	complete response
CRAB	臓器障害（calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities）
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
C_{trough}	トラフ濃度（trough concentration）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DOR	奏効期間（duration of response）
EC_{90}	90%有効濃度（90% effective concentration）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate）
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 item
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimension 5 段階質問票（Five Level Questionnaire）
ER	曝露－反応（exposure-response）
FIH	first-in-human
FLC	血清遊離軽鎖（serum free light chain）
G-CSF	顆粒球コロニー形成刺激因子（granulocyte colony stimulating factor）
GPRC5D	G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（G protein-coupled receptor family C group 5-member D）
HR	ハザード比（hazard ratio）
ICANS	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome）
ICE	免疫エフェクター細胞関連脳症（immune effector cell-associated encephalopathy）
ide-cel	idecabtagene vicleucel
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IgG4-PAA	免疫グロブリン G4 プロリン，アラニン，アラニン（immunoglobulin G4 proline, alanine, alanine）
IMiD	免疫調節薬（immunomodulatory drug）
IMWG	国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group）
INR	国際標準比（international normalized ratio）
IRC	独立評価委員会（independent review committee）
ISR	注射部位反応（injection site reaction）
ISS	国際病期分類（international staging system）
IV	静脈内（intravenous）
MDE	骨髄腫診断事象（myeloma defining events）
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MHC	主要組織適合性複合体（major histocompatibility complex）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）

略号又は略称	名称及び内容
MRD	微小残存病変（minimal residual disease）
MRI	磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging）
NCA	ノンコンパートメント解析（non compartment analysis）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	推定不能（not estimable）
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PD	疾患進行（progressive disease）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PI	プロテアソーム阻害薬（proteasome inhibitor）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcomes）
PT	基本語（preferred term）
QOL	生活の質（quality of life）
Q2W	2 週に 1 回（biweekly）
QW	週 1 回（weekly）
RNA	リボ核酸（ribonucleic acid）
RP2D	第 2 相推奨用法・用量（recommended Phase 2 dose）
RWPC	real world physician’s choice of therapy
sARR	全身性の投与に伴う反応（systemic administration-related reaction）
sBCMA	可溶性 BCMA（soluble BCMA）
SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	標準偏差（standard deviation）
SLAMF7	signaling lymphocytic activation molecule F7
SLiM	Sixty, Light chain ratio, MRI
SOC	器官別大分類（system organ class）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（time to reach the maximum observed serum concentration）
TTR	奏効までの期間（time to response）
V_1	中央コンパートメントの分布容積（volume of distribution of the central compartment）
VAS	視覚的アナログスケール（visual analogue scale）
VGPR	very good partial response
XPO1	exportin 1

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

トアルクエタマブ（JNJ-64407564，以下本薬）は，CD3 受容体複合体及び GPRC5D を標的とするヒト化免疫グロブリン G4 プロリン，アラニン，アラニン二重特異性抗体（IgG4-PAA）である。

2.5.1.1.2 申請効能・効果

申請効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 本薬の作用機序

本薬は，T 細胞上の CD3 受容体複合体及び MM 細胞上の GPRC5D を標的とする IgG4-PAA である。

GPRC5D は，配列相同性スコアに基づき C 型 G タンパク質共役受容体に分類される 7 回膜貫通受容体タンパク質であり，リガンド及びシグナル伝達機序が特定されていないオーファン受容体である。GPRC5D のメッセンジャーRNA は，主に形質細胞表現型を有する細胞に発現しており，MM 患者の悪性形質細胞でも高発現している（Atamaniuk 2012; Frigyesi 2014）。MM 患者の GPRC5D 発現量は，形質細胞の腫瘍量及び Rb-1 欠失などの遺伝子異常と高い相関がある（Atamaniuk 2012）。形質細胞に GPRC5D の発現が限局することから，MM のような形質細胞疾患に対する T 細胞を介した治療の標的となり得る。

本薬は，CD3 陽性 T 細胞を GPRC5D 発現細胞近傍に動員することで T 細胞を活性化し，GPRC5D 発現 MM 細胞に対する傷害を誘導する。本薬による T 細胞活性化は，T 細胞上の T 細胞受容体の抗原特異性に依存せず，抗原提示細胞上の MHC クラス I 分子非拘束的に誘導される。

2.5.1.2.2 MM の臨床的又は病態生理学的側面

MM は，B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍であり，M 蛋白の産生，貧血を主とする造血障害，腎臓障害，骨痛や病的骨折を伴う溶骨性変化，高カルシウム血症及び易感染性などの多彩な臨床症状を呈する（日本骨髄腫学会 2024）。MM は再発を繰り返す疾患であり，既存の治療に難治性になる。また，再発して症状の再燃を繰り返す度に，QOL が低下し，治療が奏効する可能性は低くなり，奏効持続期間は短くなる（Kumar 2017）。現時点で，MM は治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍である（日本血液学会 2023）。

2019 年時点での国内の MM の罹患数は 7,591 人（男性 4,052 人，女性 3,539 人），罹患率は人口 10 万人当たり 6.0 人（男性 6.6 人，女性 5.5 人）であり，全悪性腫瘍の 0.8%である。2023 年の予測罹患数は約 8,000 人と推定されている（がん研究振興財団 2024）。厚生労働省統計表データベース「令和 2 年患者調査」によれば，2020 年時点での国内における MM の総患者数は約 29,000 人と推定されている（厚生労働省 2022）。

MM による総死亡者数は，2022 年は 4,328 人（男性 2,197 人，女性 2,131 人）であった。これは全がん死亡者数の 1.1%を占める。2009～2011 年に診断された MM 患者の 5 年相対生存率は 42.8%であり，MM は予後不良な疾患である（がん研究振興財団 2024）。

MM の診断には国際骨髄腫作業部会（IMWG）が提唱する診断規準（Rajkumar 2014）が国内外で広く使用されており，クローナルな骨髄中形質細胞が≥10%，又は生検にて診断された骨性/軟部組織の形質細胞腫を認め，かつ以下のいずれかを認めた場合に MM と診断される。

- 骨髄腫診断事象（myeloma defining events: MDE）である臓器障害（calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities: CRAB）
- Myeloma-defining biomarker（SLiM; 骨髄中のクローナルな形質細胞≥60%，involved/uninvolved 血清遊離軽鎖比≥100，又は MRI で 2 カ所以上の 5 mm を超える巣状病変ありのいずれか一つ以上）

2.5.1.2.3 再発又は難治性の MM に対する治療の現状とアンメットメディカルニーズ

再発又は難治性の MM に対しては，PI であるボルテゾミブ，カルフィルゾミブ及びイキサゾミブ，IMiD であるレナリドミド，ポマリドミド，抗 CD38 抗体であるダラツムマブ及びイサツキシマブ，抗 SLAMF7 抗体であるエロツズマブ等，新規薬剤を併用する新たな治療レジメンが近年多く開発されている。再発又は難治性の MM の治療ではこれらの新規治療レジメンを含む PI，IMiD，抗 CD38 抗体のうち 2 剤以上を併用する治療レジメンが国内外のガイドラインで推奨されている（日本血液学会 2023; NCCN 2024; Dimopoulos 2021）。

新規薬剤の開発により治療選択肢が増えたにもかかわらず，MM は最終的に再発し，既存の治療に難治性になる。また，再発して症状の再燃を繰り返す度に，QOL が低下し，奏効の可能性及び奏効持続期間が減少する。PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者の OS の中央値は 12.4 カ月，PFS は 5 カ月未満であり，予後不良である（Mateos 2022）。これらの薬剤の治療後に再発し，治療抵抗性となった場合の治療選択肢は限定的であり，新規治療法の医療上の必要性が高い。

再生医療等製品では PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する CAR-T 療法の開発が進んでおり，BCMA を標的とする ide-cel 及び cilta-cel が国内外で承認されている。NCCN ガイドラインでは PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM に対する Preferred regimens とされ（NCCN 2024），造血器腫瘍ガイドラインでも国内で承認された場合には推奨される旨が記載されている（日本血液学会 2023）。しかしながら CAR-T 療法には，テーラーメイドであるためアフェレーシス実施から投与までの工程に煩雑な管理を要すること，CAR-T 細胞製造までに 4～5 週間と時間を要すること，アフェレーシスが必要となるため実施可能な患者数に限界があること，実施可能施設が移植認定施設に限定されることなど種々の課題や制限がある。そのため，通常の医療機関で実施可能かつ速やかな提供が可能な薬剤に対する治療ニーズは依然として高い。

米国及び欧州では近年，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療薬として，XPO1 阻害薬である Selinexor，BCMA 及び CD3 を標的とする二重特異性抗体であるテクリスタマブ及びエルラナタマブ，並びに本薬が承認された。最新の NCCN ガイドラインには，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は

難治性の MM 患者の Preferred regimens として本薬，テクリスタマブ及びエルラナタマブが，Other recommended regimen として Selinexor が記載されている（NCCN 2024）。

国内の最新版の造血器腫瘍ガイドラインでは，テクリスタマブ及び BCMA を標的とした抗体薬物複合体である belantamab mafodotin の，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした臨床試験成績が記載されており，国内で BCMA を標的とした二重特異性抗体又は抗体薬物複合体が承認された場合には，推奨される旨が記載されている（日本血液学会 2023）。 国内ではエルラナタマブが 2024 年 3 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」を適応症として，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を持つ MM 患者を対象とした臨床試験結果に基づき承認された。また，テクリスタマブも 2024 年 5 月に同様の MM 患者を対象とした臨床試験結果に基づき承認申請を行った。

以上から，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対するアンメットメディカルニーズは依然として高い。さらに，これらの治療歴を有する患者に対して臨床試験で有効性が報告されている国内で使用可能な治療法は BCMA を標的としていることから，BCMA を標的とした治療法に無効となった場合でも有効性が期待できる，BCMA とは異なる標的を対象とした治療法の開発が待ち望まれている。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 国内外での臨床開発

米国及び欧州では，再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 1/2 相 64407564MMY1001 試験（以下，MMY1001 試験）の試験成績に基づき，本薬単剤療法の 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与が承認されている。

国内では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象とした国内第 1 相 64407564MMY1003 試験（以下，MMY1003 試験）を実施し，本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の安全性及び忍容性を確認した。また，MMY1001 試験第 2 相に参加し，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬 0.4 mg/kg QW を SC 投与した日本コホートにおいて，対象患者及び用法・用量が同じ海外のコホート A と同様の高い臨床的有効性及び管理可能な安全性プロファイルが確認できた。

以上より，表 2.5.1-2 に示す臨床データパッケージで，再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本薬単剤療法の製造販売承認申請を行うこととした。

本薬は国内で「多発性骨髄腫」を予定される効能又は効果として 2024 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ

実施地域 相	試験番号	対象患者	デザイン	主要評価項目	用法・用量	被験者数	総括報告書のカットオフ日	資料区分
国際共同 1/2	64407564 MMY1001 (MMY1001)	第 1 相 再発又は難治性の MM 患者 第 2 相 コホート A 及びコホート C PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者 コホート B PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者 日本コホート PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の日本人 MM 患者	FIH，非盲検，単群，多施設共同	第 1 相 パート 1 DLT，安全性 パート 2 安全性 第 2 相 ORR	第 1 相 パート 1 0.0005～0.00338 mg/kg を 2 週に 1 回若しくは 0.0015～0.180 mg/kg を週 1 回 IV 投与，又は 0.005～0.8 mg/kg を週 1 回，0.8 mg/kg 若しくは 1.2 mg/kg を 2 週に 1 回，若しくは 1.6 mg/kg を月 1 回 SC 投与 パート 2 Step-up 投与後，0.405 mg/kg を週 1 回 SC 投与又は 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回 SC 投与 第 2 相 コホート A，コホート B 及び日本コホート Step-up 投与後，0.4 mg/kg を週 1 回 SC 投与 コホート C Step-up 投与後，0.8 mg/kg を 2 週に 1 回 SC 投与	第 1 相 IV 投与：102 例 SC 投与：134 例 第 2 相 コホート A：122 例 コホート B：34 例 コホート C：109 例 日本コホート：36 例 併合 RP2D 0.4 mg/kg QW SC 投与：143 例 0.8 mg/kg Q2W SC 投与：145 例 T 細胞リダイレクト療法治療歴あり：51 例	2022 年 5 月 16 日（第 1 相，第 2 相コホート A，B，C）	評価
							2023 年 1 月 17 日（第 1 相，第 2 相コホート A，B，C）	評価
							2024 年 5 月 6 日（第 2 相日本コホート）	評価
国内 1	64407564 MMY1003 (MMY1003)	再発又は難治性の日本人 MM 患者	用量漸増，非盲検，単群，多施設共同	DLT，安全性	Step-up 投与後，0.135 若しくは 0.4 mg/kg を週 1 回 SC 投与又は 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回 SC 投与	0.135 mg/kg：4 例 0.4 mg/kg：5 例 0.8 mg/kg：6 例	2024 年 2 月 9 日	評価

CAR-T：キメラ抗原受容体発現 T 細胞，DLT：用量制限毒性，FIH：first-in-human，IMiD：免疫調節薬，IV：静脈内，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，PI：プロテアソーム阻害薬，SC：皮下

Confidential

2.5.1.3.2 規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted]年[redacted]月に医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（P6606）を実施し，[redacted]について相談した。機構からの助言を踏まえ，[redacted]

[redacted] MMY1001 試験第 2 相の結果が得られた後，20[redacted]年[redacted]月に医薬品申請前相談（オーファン）（P8069）を実施し，[redacted]について相談した。本相談結果を受け，表 2.5.1-2 に示した臨床データパッケージで本製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

Atamaniuk J, et al. Overexpression of G Protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. Eur J Clin Invest. 2012;42(9):953-960.

Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309-322.

Frigyesi I, et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood. 2014;123(9):1336-1340.

Kumar SK, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia. 2017;31:2443-2448.

Mateos MV, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2022;36:1371-1376.

NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma. Version 1. 2025. September 17, 2024.

Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.

がん研究振興財団. がんの統計 〈2024 年版〉. 2024. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2024_data_J.pdf. Accessed 9 October 2024.

厚生労働省. 令和 2 年患者調査（傷病分類編）. 2022. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r02syobyo.pdf. Accessed 9 October 2024.

日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. 2023.

日本骨髄腫学会. 多発性骨髄腫の診療指針. 第 6 版. 東京: 文光堂; 2024.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬の製剤は遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞の培養，分離，クロマトグラフィーによる精製及び製剤化により製造された。

本薬の市販予定製剤は 2 mg/mL 製剤及び 40 mg/mL 製剤である。MMY1001 試験では，10 mg/mL 製剤を用いて SC 投与（step-up 投与及び目標用量投与）を開始し，その後市販予定製剤である 2 mg/mL 製剤（step-up 投与用）及び 40 mg/mL 製剤（目標用量投与用）が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した。臨床試験に使用した製剤の概要を【2.3.P.2.2.1】に示した。また，製剤の処方変更を含む各製法変更の詳細と，変更前後の同等性／同質性については【2.3.S.2.6】に記載した。

本申請にあたり，絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験をはじめとする生物薬剤学試験は実施していない。本薬 SC 投与の IV 投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは，MMY1001 試験第 1 相の本薬 SC 及び IV 投与データの NCA を用いて推定した。Cycle 3 における投与間隔内の AUC に基づき推定された本薬 SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 74%であった。MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相で得られたデータを用いた PPK 解析に基づき推定した，SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 61.9%であり，NCA に基づいた推定値と同程度の値であった。

参考文献

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

MMY1001 試験及び MMY1003 試験において本薬の PK，薬力学及び免疫原性を評価した。

2.5.3.1 薬物動態

【2.7.2.2.1】，【2.7.2.2.2】，【2.7.2.2.3】，【2.7.2.3.4】

2.5.3.1.1 MMY1001 試験

初回 IV 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.0005～0.18 mg/kg の範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。また，初回 SC 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.005～1.6 mg/kg の範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。

0.405 mg/kg QW SC で本薬を投与した際に，Cycle 1 Day 1 の投与後の t_{max} の中央値は 2.93 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 1568（1185）ng/mL（n=21）及び 178（124）ng/mL（n=19）であった。Cycle 3 Day 1 の投与後の t_{max} の中央値は 2.01 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 3799（2411）μg/mL（n=13）及び 2548（1308）μg/mL（n=13）であった。

0.8 mg/kg Q2W SC で本薬を投与した際に，Cycle 1 Day 1 の投与後の t_{max} の中央値は 2.83 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 2507（1568）ng/mL（n=33）及び 597（437）ng/mL（n=32）であった。Cycle 3 Day 1 の投与後の t_{max} の中央値は 2.85 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 4161（2021）μg/mL（n=19）及び 1831（841）μg/mL（n=17）であった。

0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の定常状態の平均 C_{trough} は目標濃度である EC_{90} 最大値（353 ng/mL）を上回る値を維持した。

NCA から推定した SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 74 %であった。PPK 解析から推定した SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 61.9 %であり，NCA の推定値と同程度であった。

2.5.3.1.2 MMY1003 試験

本薬の曝露量は，0.135 mg/kg QW SC 投与から 0.4 mg/kg QW SC 投与への用量の増加に伴って上昇した。0.4 mg/kg QW SC 投与と 0.8 mg/kg Q2W SC 投与を比較すると，Cycle 1 Day 1 の平均血清中濃度は 0.4 mg/kg QW SC 投与の方が高く，Cycle 3 Day 1 の平均血清中濃度は同程度であったが，用量間で血清中濃度の個別値の分布はおおむね重なっていた。定常状態における平均 C_{trough} は，0.4 mg/kg QW SC 投与と 0.8 mg/kg Q2W SC 投与で同程度であった。

2.5.3.2 薬力学

【2.7.2.2.1】，【2.7.2.2.2】，【2.7.2.2.3】

2.5.3.2.1 MMY1001 試験

本薬を投与した後，大半の奏効例で血清中 sBCMA の減少が認められた。

0.135 mg/kg QW 及びそれ以上の用量で SC 投与した被験者では，T 細胞活性化，サイトカイン誘導及び T 細胞再分布など，本薬の作用機序に基づく薬力学的変化が認められた。T 細胞活性化マーカー（PD-1，CD25，CD38，LAG-3，及び TIM-3）及びサイトカイン（IL-10，IL-2Rα 及び IL-6）の変化量の中央値は，0.405 mg/kg QW 及び 0.8 mg/kg Q2W を SC 投与した被験者の方が，0.135 mg/kg QW を投与した被験者よりも高かった。0.405 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与した被験者で認められた薬力学的変化は同程度であり，より高用量（目標用量として 0.8 mg/kg QW 及び 1.2 mg/kg Q2W）を SC 投与した被験者で認められた薬力学的変化と同程度であった。

2.5.3.2.2 MMY1003 試験

本薬を投与した後，大半の奏効例で血清中 sBCMA の減少が認められた。

2.5.3.3 免疫原性

【2.7.2.2.1】，【2.7.2.2.2】，【2.7.2.2.3】

2.5.3.3.1 MMY1001 試験

第 1 相及び第 2 相コホート A において，0.4 mg/kg QW SC で投与した被験者で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 138 例のうち，47 例（34.1%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。

第 1 相及び第 2 相コホート C において，0.8 mg/kg Q2W SC で投与した被験者で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 139 例のうち，49 例（35.3%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。

第 2 相日本コホートにおいて，0.4 mg/kg QW SC で投与した被験者でトアルクエタマブ抗体評価が可能であった 34 例のうち，14 例（41.2 %）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。

2.5.3.4 母集団薬物動態解析（MMY1001 試験及び MMY1003 試験）

【2.7.2.3.1】

MMY1001 試験において得られた非日本人集団のデータを用いて PPK モデルを構築した。本薬濃度の時間推移の実測値は，0 次吸収，一次吸収及び時間非依存性（IgG の非特異的クリアランスを表す）並びに時間依存性（標的介在性クリアランスの変化を表す）消失経路を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された。総クリアランスは時間非依存的クリアランスと時間依存的クリアランスの和で示された。初回 step-up 投与直後の総クリアランス（CL_0）及び中心コンパートメントの分布容積（V_1）に対する体重の影響，CL_0 に対する ISS 病期分類の影響及び骨髄腫の型の影響が最終モデルに組み込まれた。体重別用量で本薬を投与したとき，曝露量の分

布は体重サブグループ間でおおむね重なっていた。骨髄腫の型は本薬の曝露量に影響を与えたが，骨髄腫の型で層別化した ER 解析では IgG 型の被験者又は非 IgG 型の被験者における本薬の曝露量と ORR に関連性は認められなかった。また，ISS 病期分類は本薬の曝露量に影響を与えたが，臨床的有効性の部分集団解析及び ER 解析の結果，ISS 病期分類は ORR の有意な共変量として検出されなかった。

非日本人集団のデータを用いて構築した最終 PPK モデルは，MMY1003 試験及び MMY1001 試験第 2 相日本コホートで得られた日本人集団の PK データについても，適切に説明可能であった。本薬を RP2D で投与した際の本薬の予測曝露量の中央値は非日本人集団と比較して日本人集団でやや低い値であったが，範囲は重複していた。

2.5.3.5 曝露反応解析（MMY1001 試験）

【2.7.2.3.2】

2.5.3.5.1 有効性曝露反応解析

有効性の ER 関係について，最終 PPK モデルで推定した曝露量パラメータ（目標用量初回投与後 4 週間の平均濃度及び目標用量初回投与後の C_{trough}）及び有効性の主要評価項目である ORR を用いて，単変量ロジスティック回帰分析により評価した。さらに，目標用量（0.4 mg/kg QW SC vs 0.8 mg/kg Q2W SC），ベースライン時の特性及び本薬の PK の有意な共変量等の因子が ORR に及ぼす影響を，多変量ロジスティック回帰分析により評価した。

第 1 相及び第 2 相において，T 細胞リダイレクト療法の治療歴がなく，本薬を RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった被験者 242 例における ORR と曝露量の間にほぼ平坦な ER 関係が認められた。目標用量（0.4 mg/kg QW SC vs 0.8 mg/kg Q2W SC）は RP2D で投与した際の ORR の有意な共変量として特定されず，0.4 mg/kg QW SC と 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の ORR は同程度であることが示唆された。

また，SC 投与を受けた第 1 相の被験者 134 例のうち，131 例（21 例：＜RP2D，30 例：0.4 mg/kg QW SC，43 例：0.8 mg/kg Q2W SC，37 例：＞RP2D）を対象に，補助的な有効性の解析を実施した。ORR と曝露量の間に正の ER 関係が認められ，RP2D 以上の用量で投与された被験者で認められた本薬の血清中濃度範囲では ORR はプラトーに達した。

2.5.3.5.2 安全性曝露反応解析

第 1 相で本薬の SC 投与を受けた被験者，並びに第 2 相（コホート A 及びコホート C）の被験者を主要な安全性 ER 解析集団として，本薬投与後に発現した有害事象（CRS に関する評価項目を除く）について，最終 PPK モデルで推定した曝露量パラメータ（目標用量初回投与後の C_{max} 及び目標用量初回投与後 4 週間の C_{max}）の四分位値に従って安全性の ER 関係を探索した。また，CRS に関する評価項目について，各 step-up 投与後の C_{max} の四分位値に従って安全性の ER 関係を探索した。さらに，Grade 3 以上の各有害事象の発現例と非発現例の曝露量パラメータを視覚的に比較した。

Grade 3 以上の血球減少症の悪化（貧血，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球減少症及び血小板減少症），Grade 3 以上の感染症，Grade 3 以上の有害事象，用量調節に至った有害事象，

Grade 2 以上の味覚消失及び体重減少の ER 関係からは，曝露量の増加に伴う有害事象の発現割合の明らかな上昇は認められなかった。

Grade 2 以上の味覚不全及び Grade を問わない味覚不全との ER 関係については第一四分位群に比べて第二四分位群では曝露量の増加に伴い味覚不全の発現割合が上昇する傾向が示され，第二四分位群～第四四分位群では味覚不全の発現割合は同程度であった。ただし，0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の味覚不全の発現割合は同程度であった。

Grade 3 以上の発疹，Grade 3 以上の低 γ グロブリン血症，Grade 3 以上の腫瘍崩壊症候群，Grade 3 以上の神経毒性，Grade 3 以上の CRS 及び Grade 2 以上の爪毒性を含む安全性評価項目の発現割合は低く，ER 解析は実施できなかった。CRS（Grade 1 以上及び Grade 2 以上）と各 step-up 投与後の C_{max} に有意な ER 関係は認められず，CRS の発現割合は検討した用量範囲での本薬の曝露量と相関しないことが示唆された。

さらに，第 2 相コホート B に組み入れられた T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する被験者 51 例を対象とした補助的な安全性の解析も実施した。T 細胞リダイレクト療法の治療歴を有する被験者を対象に，0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で本薬を投与した際の安全性の ER 解析を実施した。限られた症例数（n=51）ではあるが，CRS を含む上記の安全性評価項目に ER 関係は認められなかった。

2.5.3.6 本薬の薬物動態の国内外差

【2.7.2.3.5】

本薬を RP2D で投与した際の本薬の予測曝露量は日本人集団と非日本人集団の間で明らかな差異は認められず，本薬の PK の国内外差は認められなかった。

参考文献

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

【2.7.3.1】

2.5.4.1 試験対象集団

再発又は難治性の MM に対する本薬単剤療法の有効性は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象にした国際共同第 1/2 相試験である MMY1001 試験の第 2 相コホート A，B 及び C 並びに日本コホートの結果に基づき評価した。日本人の有効性は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象にした国内第 1 相試験である MMY1003 試験の有効性の結果も含めて評価した。

2.5.4.2 試験デザイン

2.5.4.2.1 MMY1001 試験

【2.7.3.1.1】

MMY1001 試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬単剤療法の安全性，忍容性，PK，薬力学，免疫原性及び有効性を検討する，first-in-human，非盲検，多施設共同の第 1/2 相試験である。第 1 相はパート 1（用量漸増）及びパート 2（用量拡大），第 2 相（パート 3）は複数のコホートで構成された。

第 1 相パート 1 では本薬を IV 又は SC で漸増投与し，推定 RP2D（0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与後 0.405 mg/kg を QW SC 投与，又は 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）を決定した。パート 2 では本薬を推定 RP2D で投与したときの安全性及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。第 1 相の安全性，有効性，PK 及び薬力学データに基づき，本薬の RP2D（0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与後 0.4 mg/kg を QW SC 投与，又は 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）を決定した。推定 RP2D の 0.405 mg/kg は，薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のため，RP2D では 0.4 mg/kg に変更した。

第 2 相（パート 3）では，本薬を RP2D で投与したときの有効性及び安全性を，治療歴及び本薬の用法・用量別に設定した以下のコホートで評価した。

- コホート A：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬を 0.4 mg/kg で QW SC 投与
- コホート B：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬を 0.4 mg/kg で QW SC 投与
- コホート C：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬を 0.8 mg/kg で Q2W SC 投与

・ 日本コホート：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体等の T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に本薬を 0.4 mg/kg で QW SC 投与

本薬投与は，疾患進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，死亡又は治験終了まで継続した。

2.5.4.2.2 MMY1003 試験

【2.7.6.2.1.1】

MMY1003 試験は，PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に，本薬単剤療法の安全性，忍容性及び予備的有効性を評価する，用量漸増，非盲検，多施設共同，国内第 1 相試験である。本薬 0.135 mg/kg QW SC 投与，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与を，投与中止基準である疾患進行，規定された毒性，同意撤回，他の抗悪性腫瘍治療の開始等のいずれかに該当するまで継続した。

2.5.4.3 統計学的手法

【2.7.3.1.2】【2.7.6.2.1.1】

MMY1001 試験第 2 相の主要評価項目は，2016 年 IMWG 治療効果判定規準に基づく IRC 判定による ORR とし，各コホートの ORR の両側 95% CI の下限値が閾値奏効率（コホート A，コホート C 及び日本コホートでは 30%，コホート B では 15%）を上回る場合に，本試験の主目的を達成したと判断した。閾値奏効率は，複数の治療歴を持つ MM 患者を対象とした他の抗悪性腫瘍薬の臨床試験で報告された ORR に基づき設定した。主な副次評価項目は，DOR，最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合，TTR，PFS，OS，MRD 陰性率とした。海外で実施した第 1 相及び第 2 相（コホート A，B 及び C）の有効性の解析対象は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本薬投与を 1 回以上受けた被験者集団とした。

MMY1003 試験の有効性は，副次評価項目として 2016 年 IMWG 治療効果判定規準に基づく治験担当医師判定による ORR，DOR 及び TTR を評価した。有効性の解析対象は，本薬投与を 1 回以上受けた被験者集団とした。

2.5.4.4 有効性の結果の比較

【2.7.3.3】【2.7.6.2.1.2】

MMY1001 試験は複数の CCO で解析を実施した。海外で実施した第 1 相及び第 2 相の CCO は，主解析が 2022 年 5 月 16 日，追加解析が 2023 年 1 月 17 日であり，日本で実施した第 2 相の CCO は，主解析の 2024 年 5 月 6 日であった。

本 2.5.4 項で有効性の主たる結果として用いた対象集団の内訳を以下に示す。MMY1001 試験コホート A 及びコホート B は主解析の結果を，コホート C は主解析時点の追跡期間が短いため追加解析の結果を示した。補足的にコホート A，B 及び C の各コホートと第 1 相 RP2D 投与集団のデータを併合解析した結果（併合 RP2D）も示した。T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの第 1 相 RP2D 投与集団には，2 種類の RP2D（0.405 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与）を含めた。試験コホート A 及び B の追加解析の結果は，有効性の更新データとして示した

（2.5.4.4.3）。日本人 MM 患者の有効性として，MMY1001 試験日本コホートの結果に加え，MMY1003 試験の 0.4 mg/kg QW コホート及び 0.8 mg/kg Q2W コホートの結果も示した。

MMY1001 試験

0.4 mg/kg QW SC 投与（T 細胞リダイレクト療法歴なし）：2022 年 5 月 CCO，海外

- 第 2 相コホート A（0.4 mg/kg QW SC 投与）：122 例
- 併合 RP2D：143 例（第 1 相 0.405 mg/kg QW SC 投与：21 例，第 2 相コホート A：122 例）

日本コホート（T 細胞リダイレクト療法歴なし）：2024 年 5 月 CCO，日本

- 第 2 相日本コホート（0.4 mg/kg QW SC 投与）：36 例

0.8 mg/kg Q2W SC 投与（T 細胞リダイレクト療法歴なし）：2023 年 1 月 CCO，海外

- 第 2 相コホート C（0.8 mg/kg Q2W SC 投与）：109 例
- 併合 RP2D：145 例（第 1 相 0.8 mg/kg Q2W SC 投与：36 例，第 2 相コホート C：109 例）

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり：2022 年 5 月 CCO，海外

- 第 2 相コホート B（0.4 mg/kg QW SC 投与）：34 例
- 併合 RP2D：51 例（第 1 相 0.405 mg/kg QW SC 投与：9 例，第 1 相 0.8 mg/kg Q2W SC 投与：8 例，第 2 相コホート B：34 例）

MMY1003 試験：2024 年 2 月 9 日 CCO，日本

- 0.4 mg/kg QW コホート：5 例（うち T 細胞リダイレクト療法の治療歴あり：1 例）
- 0.8 mg/kg Q2W コホート：6 例（うち T 細胞リダイレクト療法の治療歴あり：0 例）

2.5.4.4.1 試験対象集団

2.5.4.4.1.1 被験者の内訳

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A の 122 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 31 例（25.4%）であった。本薬投与を中止していた被験者は 79 例（64.8%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（60 例，49.2%）であった。併合 RP2D の 143 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 40 例（28.0%）であった。本薬投与を中止していた被験者は 95 例（66.4%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（71 例，49.7%）であった。追跡期間の中央値はコホート A が 10.81 カ月，併合 RP2D が 11.04 カ月であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホートの 36 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 12 例（33.3%）であった。本薬投与を中止した被験者は 16 例（44.4%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（5 例，13.9%）であった。追跡期間の中央値は 9.23 カ月であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C の 109 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 24 例（22.0%）であった。本薬投与を中止した被験者は 57 例（52.3%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（30 例，27.5%）であった。併合 RP2D の 145 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 41 例（28.3%）であった。本薬投与を中止した被験者は 85 例（58.6%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（50 例，34.5%）であった。追跡期間の中央値はコホート C が 12.29 カ月，併合 RP2D が 12.71 カ月であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B の 34 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 7 例（20.6%）であった。本薬投与を中止した被験者は 13 例（38.2%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（9 例，26.5%）であった。併合 RP2D の 51 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 17 例（33.3%）であった。本薬投与を中止した被験者は 25 例（49.0%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（18 例，35.3%）であった。追跡期間の中央値はコホート B が 6.97 カ月，併合 RP2D が 8.15 カ月であった。

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホートの被験者 5 例のうち CCO 時点で 5 例全例が試験及び本薬投与を中止していた。投与中止理由は疾患進行（2 例，40.0%）及びその他（3 例，60.0%）であった。追跡期間の中央値は 16.16 カ月であった。

0.8 mg/kg Q2W コホートの被験者 6 例のうち CCO 時点で試験及び本薬投与を中止していた被験者は 5 例（83.3%）であった。投与中止理由は疾患進行（4 例，66.7%）及びその他（1 例，16.7%）であった。追跡期間の中央値は 10.22 カ月であった。

2.5.4.4.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の年齢の中央値（範囲）は 67.0（47～86）歳で，75 歳以上の被験者は 19 例（15.6%）であった。男性は 65 例（53.3%）で，大部分が白人（112 例，91.8%）であった。ECOG PS のスコアは 1 の被験者が最も多かった（75 例，61.5%）。骨髄腫の種類は IgG 型が最も多かった（67 例，54.9%）。ISS 病期は II 期が 47 例（38.5%），III 期が 24 例（19.7%）であった。MM と診断されてから本薬初回投与までの期間の中央値（範囲）は 7.08（1.4～20.8）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 24 例（19.7%）であった。

併合 RP2D（143 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，コホート A とおおむね同様であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の年齢の中央値（範囲）は 70.5（46～81）歳で，75 歳以上の被験者は 11 例（30.6%）であった。男性は 20 例（55.6%）であった。ECOG PS のスコアは 0 の被験者が最も多かった（24 例，66.7%）。骨髄腫の種類は IgG 型が最も多かった（21 例，58.3%）。ISS 病期は II 期が 14 例（38.9%），III 期が 4 例（11.1%）であった。MM と診断されてから本薬初回投

与までの期間の中央値（範囲）は 5.31（0.6～20.3）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 2 例（5.6%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の年齢の中央値（範囲）は 67.0（38～82）歳で，75 歳以上の被験者は 27 例（24.8%）であった。男性は 67 例（61.5%）で，大部分が白人（95 例，87.2%）であった。ECOG PS のスコアは 1 の被験者が最も多かった（64 例，58.7%）。骨髄腫の種類は IgG 型が最も多かった（65 例，59.6%）。ISS 病期は II 期が 34 例（31.2%），III 期が 28 例（25.7%）であった。MM と診断されてから本薬初回投与までの期間の中央値（範囲）は 6.45（1.1～25.4）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 26 例（23.9%）であった。

併合 RP2D（145 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，コホート C とおおむね同様であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の年齢の中央値（範囲）は 60.0（38～78）歳で，75 歳以上の被験者は 3 例（8.8%）であった。男性は 20 例（58.8%）で，大部分が白人（33 例，97.1%）であった。ECOG PS のスコアは 1 の被験者が最も多かった（18 例，52.9%）。骨髄腫の種類は軽鎖型が最も多かった（15 例，44.1%）。ISS 病期は II 期が 12 例（35.3%），III 期が 6 例（17.6%）であった。MM と診断されてから本薬初回投与までの期間の中央値（範囲）は 7.03（2.1～15.5）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 10 例（29.4%）であった。

併合 RP2D（51 例）の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，コホート B とおおむね同様であった。

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホートの被験者（5 例）の年齢の中央値（範囲）は 60.0（56～81）歳で，75 歳以上の被験者は 2 例（40.0%）であった。男性は 3 例（60.0%）であった。ECOG PS のスコアは 0 の被験者が最も多かった（4 例，80.0%）。骨髄腫の種類は IgG 型が最も多かった（3 例，60.0%）。ISS 病期は II 期が 1 例（20.0%），III 期が 0 例であった。MM と診断されてから本薬初回投与までの期間の中央値（範囲）は 3.57（2.8～14.1）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者はいなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホートの被験者（6 例）の年齢の中央値（範囲）は 69.5（61～86）歳で，75 歳以上の被験者は 1 例（16.7%）であった。男性は 2 例（33.3%）であった。ECOG PS のスコアは 0 の被験者が最も多かった（4 例，66.7%）。骨髄腫の種類は全例が IgG 型であった。ISS 病期は II 期が 4 例（66.7%），III 期が 0 例であった。MM と診断されてから本薬初回投与までの期間の中央値（範囲）は 5.69（1.4～23.9）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者はいなかった。

2.5.4.4.1.3 MM に対する前治療及び前治療に対する治療抵抗性

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（3～13）ラインであった。全例が triple-class exposed（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する）であり，penta-exposed

（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者は 88 例（72.1%）であった。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 114 例（93.4%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 91 例（74.6%）及び 37 例（30.3%）であった。

併合 RP2D（143 例）の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況は，コホート A とおおむね同様であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 3.5（3～13）ラインであった。全例が triple-class exposed であり，penta-exposed の被験者は 21 例（58.3%）であった。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 35 例（97.2%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 25 例（69.4%）及び 8 例（22.2%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（3～12）ラインであった。全例が triple-class exposed であり，penta-exposed の被験者は 77 例（70.6%）であった。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 104 例（95.4%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 75 例（68.8%）及び 27 例（24.8%）であった。

併合 RP2D（145 例）の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況は，コホート C とおおむね同様であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 6.0（3～15）ラインであった。全例が triple-class exposed であり，penta-exposed の被験者は 26 例（76.5%）であった。CAR-T による治療歴を有する被験者は 28 例（82.4%），二重特異性抗体による治療歴を有する被験者は 8 例（23.5%）であった。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 19 例（55.9%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 27 例（79.4%）及び 16 例（47.1%）であった。

併合 RP2D（51 例）の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況は，コホート B とおおむね同様であった。

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホートの被験者（5 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（3～8）ラインであった。全例が triple-class exposed であり，3 例（60.0%）が penta-exposed の被験者であった。1 例（20.0%）に CAR-T 療法の治療歴があった。直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者は 2 例（40.0%）であった。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 3 例（60.0%）及び 1 例（20.0%）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホートの被験者（6 例）の前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（2～16）ラインであり，5 例（83.3%）が 3 ライン以上の治療歴を有していた。全例が triple-class exposed であり，5 例（83.3%）が penta-exposed の被験者であった。T 細胞リダイレクト療法の治療歴が

ある被験者はいなかった。全例が直近の前治療に対して治療抵抗性を示し，triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 6 例（100.0%）及び 4 例（66.7%）であった。

2.5.4.4.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.5.4.4.2.1 主要評価項目：全奏効率（ORR）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A の IRC 判定に基づく ORR は 73.0%（89/122 例，95% CI：64.2%，80.6%）であり，ORR の 95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率の 30%を上回った。併合 RP2D の IRC 判定に基づく ORR は 72.7%（104/143 例，95% CI：64.7%，79.8%）であった。（表 2.5.4-1）

併合 RP2D の各奏効例の治療効果を図 2.5.4-1 に示す。奏効例（104 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。

コホート A の測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot を図 2.5.4 付録-1 に，各測定可能病変の変化率の推移に関する spider plot を図 2.5.4 付録-2 に，本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）の swimmer plot を図 2.5.4 付録-3 に示す。

感度分析として実施したコンピュータ・アルゴリズムに基づくコホート A の ORR は 73.8%（90/122 例，95% CI：65.0%，81.3%），治験担当医師判定に基づくコホート A の ORR は 72.1%（88/122 例，95% CI：63.3%，79.9%）であり，IRC 判定による ORR と同様の結果であった。

コホート A の ORR の部分集団解析では，一部の部分集団で被験者数が少なく解釈に限界があるものの，ベースラインに髄外性形質細胞腫を有する被験者を除き，事前に規定したほとんどの部分集団で ORR は一貫していた。併合 RP2D の ORR の部分集団解析の結果もコホート A と同様であった。

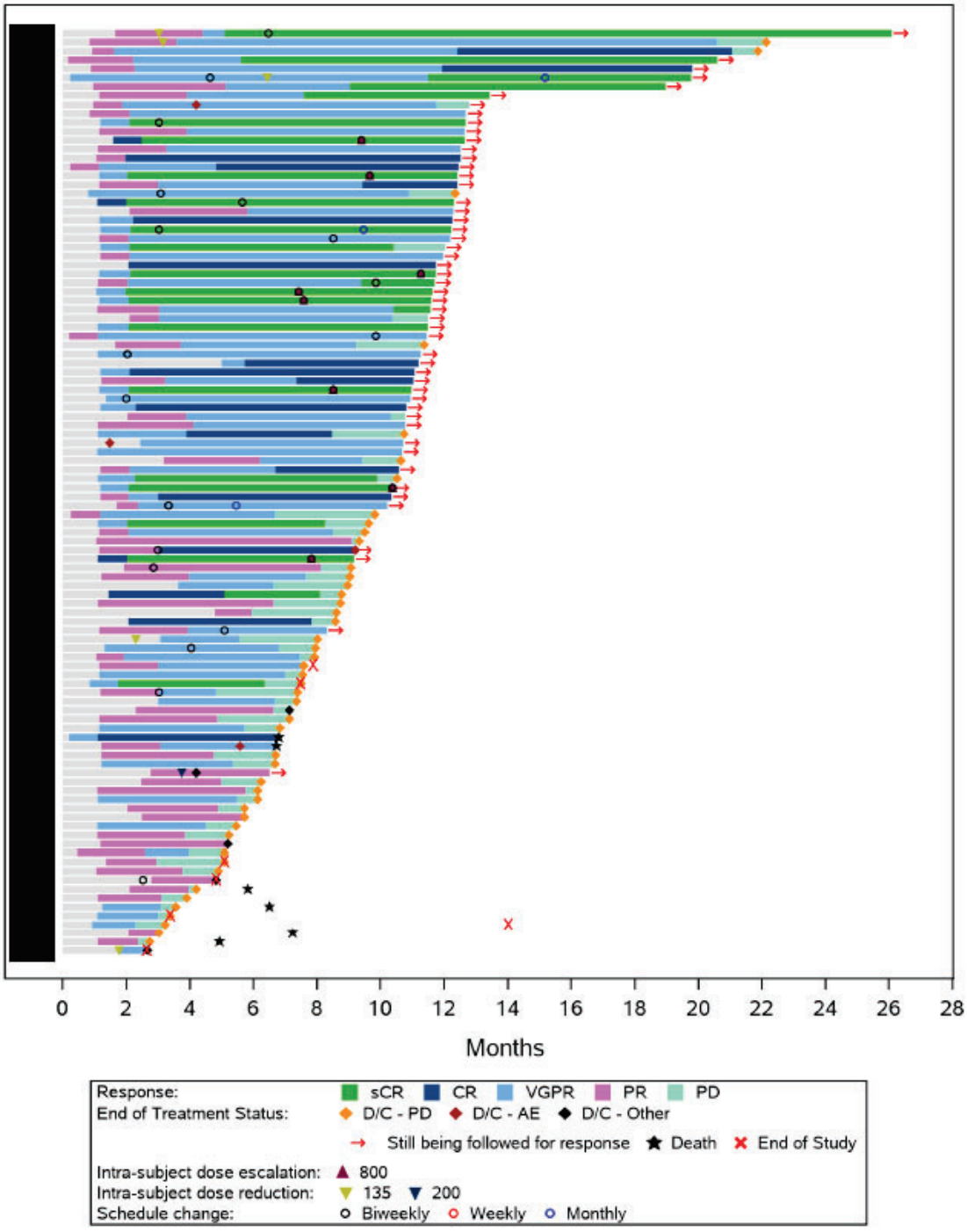
表 2.5.4-1 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，0.4 mg/kg QW SC 投与，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	21		122		143	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	5 (23.8%)	(8.2%, 47.2%)	19 (15.6%)	(9.6%, 23.2%)	24 (16.8%)	(11.1%, 23.9%)
Complete response (CR)	2 (9.5%)	(1.2%, 30.4%)	15 (12.3%)	(7.0%, 19.5%)	17 (11.9%)	(7.1%, 18.4%)
Very good partial response (VGPR)	7 (33.3%)	(14.6%, 57.0%)	35 (28.7%)	(20.9%, 37.6%)	42 (29.4%)	(22.1%, 37.6%)
Partial response (PR)	1 (4.8%)	(0.1%, 23.8%)	20 (16.4%)	(10.3%, 24.2%)	21 (14.7%)	(9.3%, 21.6%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	2 (1.6%)	(0.2%, 5.8%)	2 (1.4%)	(0.2%, 5.0%)
Stable disease (SD)	6 (28.6%)	(11.3%, 52.2%)	20 (16.4%)	(10.3%, 24.2%)	26 (18.2%)	(12.2%, 25.5%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	6 (4.9%)	(1.8%, 10.4%)	6 (4.2%)	(1.6%, 8.9%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	5 (4.1%)	(1.3%, 9.3%)	5 (3.5%)	(1.1%, 8.0%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	15 (71.4%)	(47.8%, 88.7%)	89 (73.0%)	(64.2%, 80.6%)	104 (72.7%)	(64.7%, 79.8%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	14 (66.7%)	(43.0%, 85.4%)	69 (56.6%)	(47.3%, 65.5%)	83 (58.0%)	(49.5%, 66.2%)
CR or better (sCR + CR)	7 (33.3%)	(14.6%, 57.0%)	34 (27.9%)	(20.1%, 36.7%)	41 (28.7%)	(21.4%, 36.8%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TEFRESP01RP2DCOHORTA.SAS] 20JUL2022, 12:11

図 2.5.4-1 奏効例の治療効果（MMY1001 試験，0.4 mg/kg QWSC 投与，2022 年 5 月 CCO）



Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent response; VGPR = very good partial response; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: With sponsor approval, participants in part 3 were allowed to change dosing schedule of talquetamab from 0.4 mg/kg weekly SC to 0.8 mg/kg Q2W SC if they had achieved a response of CR or better for at least 6 months.

[GEFRESP05RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/GEFRESP05RP2DCOHORTA.SAS]
20JUL2022, 12:39

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく ORR は 77.8%（28/36 例，95% CI：60.8%，89.9%）であり（表 2.5.4-2），ORR の 95% CI の下限値が，事前に設定した閾値奏効率の 30%を上回った。

各奏効例の治療効果を図 2.5.4-2 に示す。奏効例（28 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。

測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot を図 2.5.4 付録-4 に，各測定可能病変の変化率の推移に関する spider plot を図 2.5.4 付録-5 に示す。

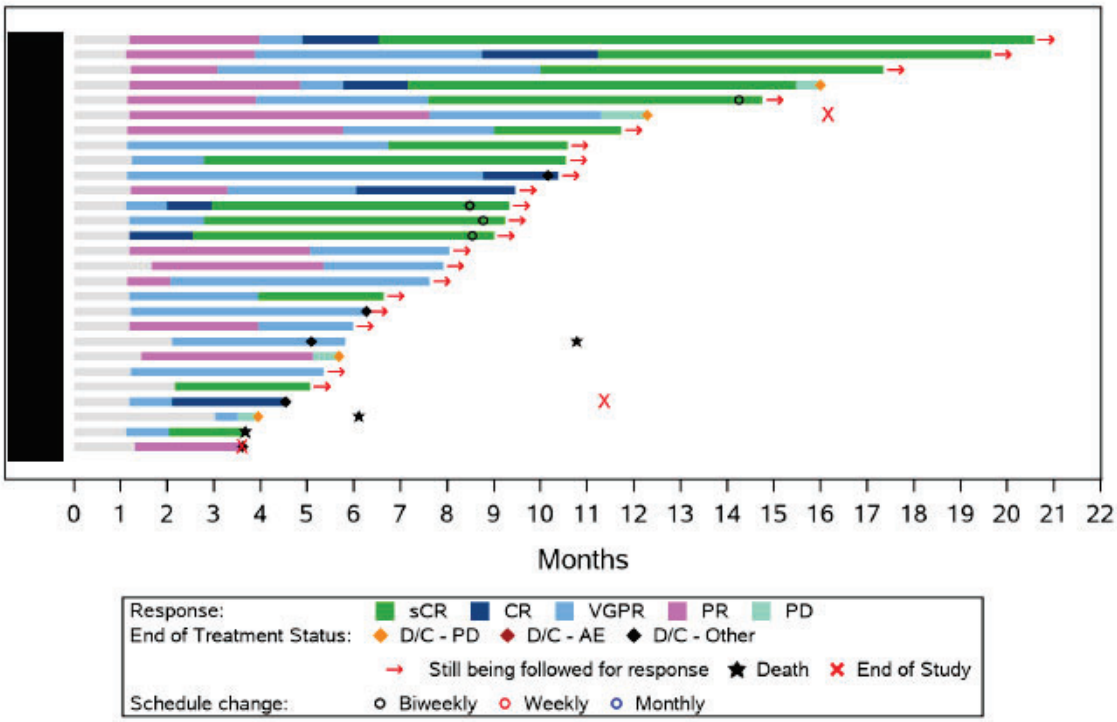
表 2.5.4-2 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）

	Japan Cohort	
	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	36	
Response category		
Stringent complete response (sCR)	14 (38.9%)	(23.1%, 56.5%)
Complete response (CR)	3 (8.3%)	(1.8%, 22.5%)
Very good partial response (VGPR)	9 (25.0%)	(12.1%, 42.2%)
Partial response (PR)	2 (5.6%)	(0.7%, 18.7%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	5 (13.9%)	(4.7%, 29.5%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)
Not evaluable	3 (8.3%)	(1.8%, 22.5%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	28 (77.8%)	(60.8%, 89.9%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	26 (72.2%)	(54.8%, 85.8%)
CR or better (sCR + CR)	17 (47.2%)	(30.4%, 64.5%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable;
Note: Response was assessed by IRC, based on International Myeloma Working Group (IMWG) consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TEFRESP01JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

図 2.5.4-2 奏効例の治療効果（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）



Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent response; VGPR = very good partial response; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on International Myeloma Working Group (IMWG) consensus criteria (2016).
Note: With sponsor approval, participants in Japan cohort were allowed to change dosing schedule of talquetamab from 0.4 mg/kg weekly SC to 0.8 mg/kg Q2W SC if they had achieved a response of CR or better for at least 6 months.
[GEFRESP05JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/GEFRESP05JPN.SAS]
15JUL2024, 09:05

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2022 年 5 月 CCO，2023 年 1 月 CCO）

主解析（2022 年 5 月 CCO）時点のコホート C の IRC 判定に基づく ORR は 50.5%（55/109 例，95% CI：40.7%，60.2%）であり，ORR の 95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率の 30%を上回った。併合 RP2D の IRC 判定に基づく ORR は 55.2%（80/145 例，95% CI：46.7%，63.4%）であった。

2023 年 1 月 CCO 時点の IRC 判定に基づく ORR はコホート C で 72.5%（79/109 例，95% CI：63.1%，80.6%），併合 RP2D で 71.7%（104/145 例，95% CI：63.7%，78.9%）であった（表 2.5.4-3）。

併合 RP2D の各奏効例の治療効果を図 2.5.4-3 に示す。奏効例（104 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。

コホート C の測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot を図 2.5.4 付録-6 に，各測定可能病変の変化率の推移に関する spider plot を図 2.5.4 付録-7 に，本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）の swimmer plot を図 2.5.4 付録-8 に示す。

2023 年 1 月 CCO 時点のコホート C の ORR の部分集団解析では，一部の部分集団で被験者数が少なく解釈に限界があるものの，ベースラインに髄外性形質細胞腫を有する被験者を除き，事前に規定したほとんどの部分集団で ORR は一貫していた。併合 RP2D の ORR の部分集団解析の結果もコホート C と同様であった。

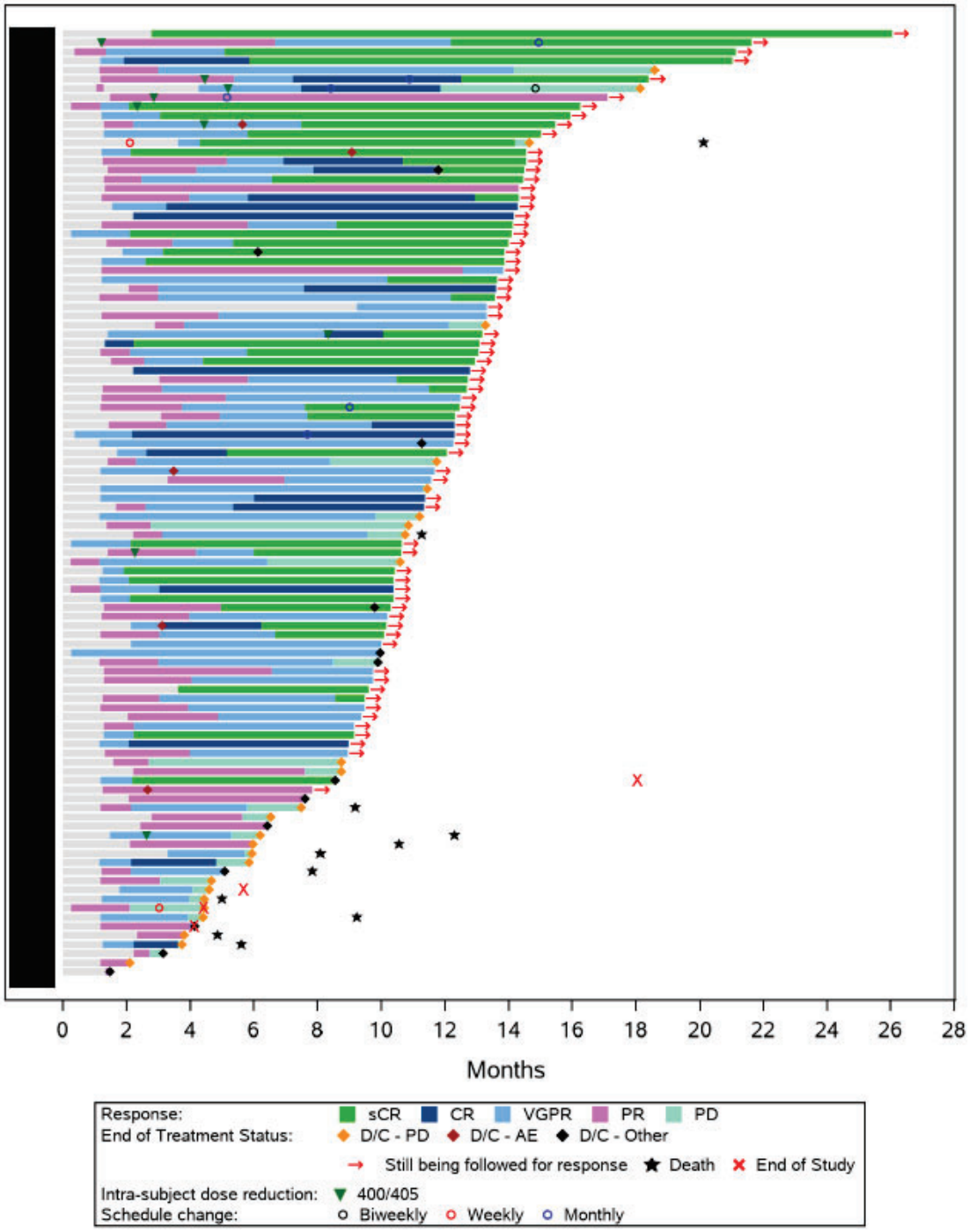
表 2.5.4-3 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	36		109		145	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	9 (25.0%)	(12.1%, 42.2%)	34 (31.2%)	(22.7%, 40.8%)	43 (29.7%)	(22.4%, 37.8%)
Complete response (CR)	3 (8.3%)	(1.8%, 22.5%)	10 (9.2%)	(4.5%, 16.2%)	13 (9.0%)	(4.9%, 14.8%)
Very good partial response (VGPR)	8 (22.2%)	(10.1%, 39.2%)	24 (22.0%)	(14.6%, 31.0%)	32 (22.1%)	(15.6%, 29.7%)
Partial response (PR)	5 (13.9%)	(4.7%, 29.5%)	11 (10.1%)	(5.1%, 17.3%)	16 (11.0%)	(6.4%, 17.3%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	10 (27.8%)	(14.2%, 45.2%)	17 (15.6%)	(9.4%, 23.8%)	27 (18.6%)	(12.6%, 25.9%)
Progressive disease (PD)	1 (2.8%)	(0.1%, 14.5%)	8 (7.3%)	(3.2%, 14.0%)	9 (6.2%)	(2.9%, 11.5%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	5 (4.6%)	(1.5%, 10.4%)	5 (3.4%)	(1.1%, 7.9%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	25 (69.4%)	(51.9%, 83.7%)	79 (72.5%)	(63.1%, 80.6%)	104 (71.7%)	(63.7%, 78.9%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	20 (55.6%)	(38.1%, 72.1%)	68 (62.4%)	(52.6%, 71.5%)	88 (60.7%)	(52.2%, 68.7%)
CR or better (sCR + CR)	12 (33.3%)	(18.6%, 51.0%)	44 (40.4%)	(31.1%, 50.2%)	56 (38.6%)	(30.7%, 47.1%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TEFRESP01RP2DCOHORTC.SAS] 16MAR2023, 10:48

図 2.5.4-3 奏効例の治療効果（MMY1001 試験，0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO）



Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent response; VGPR = very good partial response; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

[GEFRESP05RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/GEFRESP05RP2DCOHORTC.SAS] 16MAR2023, 10:48

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B の IRC 判定に基づく ORR は 64.7%（22/34 例，95% CI：46.5%，80.3%）であり，ORR の 95% CI の下限値が事前に設定した閾値奏効率の 15%を上回った。併合 RP2D の IRC 判定に基づく ORR は 58.8%（30/51 例，95% CI：44.2%，72.4%）であった。（表 2.5.4-4）

併合 RP2D の各奏効例の治療効果を図 2.5.4-4 に示す。奏効例（30 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。

コホート B の測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot を図 2.5.4 付録-9 に，各測定可能病変の変化率の推移に関する spider plot を図 2.5.4 付録-10 に，本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）の swimmer plot を図 2.5.4 付録-11 に示す。

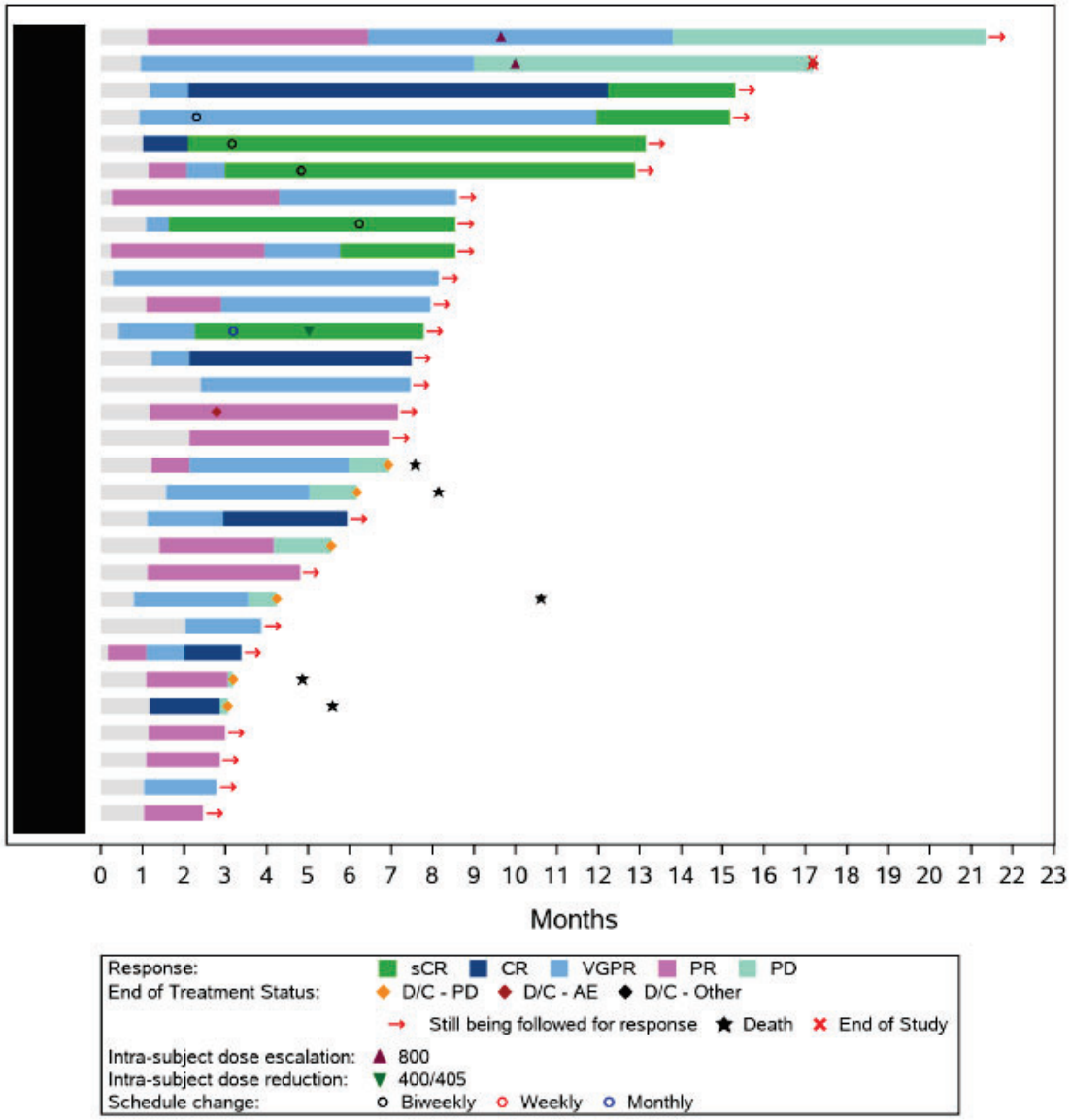
表 2.5.4-4 IRC 判定に基づく最良効果（MMY1001 試験，T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous				RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous			
	Phase 1		Phase 2 Cohort B		Phase 1		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	9		34		8		51	
Response category								
Stringent complete response (sCR)	1 (11.1%)	(0.3%, 48.2%)	5 (14.7%)	(5.0%, 31.1%)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)	7 (13.7%)	(5.7%, 26.3%)
Complete response (CR)	0	(NE, NE)	4 (11.8%)	(3.3%, 27.5%)	0	(NE, NE)	4 (7.8%)	(2.2%, 18.9%)
Very good partial response (VGPR)	4 (44.4%)	(13.7%, 78.8%)	5 (14.7%)	(5.0%, 31.1%)	2 (25.0%)	(3.2%, 65.1%)	11 (21.6%)	(11.3%, 35.3%)
Partial response (PR)	0	(NE, NE)	8 (23.5%)	(10.7%, 41.2%)	0	(NE, NE)	8 (15.7%)	(7.0%, 28.6%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	3 (33.3%)	(7.5%, 70.1%)	8 (23.5%)	(10.7%, 41.2%)	5 (62.5%)	(24.5%, 91.5%)	16 (31.4%)	(19.1%, 45.9%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	3 (8.8%)	(1.9%, 23.7%)	0	(NE, NE)	3 (5.9%)	(1.2%, 16.2%)
Not evaluable	1 (11.1%)	(0.3%, 48.2%)	1 (2.9%)	(0.1%, 15.3%)	0	(NE, NE)	2 (3.9%)	(0.5%, 13.5%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	5 (55.6%)	(21.2%, 86.3%)	22 (64.7%)	(46.5%, 80.3%)	3 (37.5%)	(8.5%, 75.5%)	30 (58.8%)	(44.2%, 72.4%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	5 (55.6%)	(21.2%, 86.3%)	14 (41.2%)	(24.6%, 59.3%)	3 (37.5%)	(8.5%, 75.5%)	22 (43.1%)	(29.3%, 57.8%)
CR or better (sCR + CR)	1 (11.1%)	(0.3%, 48.2%)	9 (26.5%)	(12.9%, 44.4%)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)	11 (21.6%)	(11.3%, 35.3%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; CI = confidence interval; NE = not estimable; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TEFRESP01COHORTB.SAS] 20JUL2022, 12:11

図 2.5.4-4 奏効例の治療効果（MMY1001 試験，T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO）



Key: * = 800 ug/kg biweekly dose group; CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent response; VGPR = very good partial response; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

[GEFRESP05COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/GEFRESP05COHORTB.SAS] 20JUL2022, 12:39

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホートの治験担当医師判定による ORR は 60.0%（3/5 例，95% CI：14.7%, 94.7%）であった（表 2.5.4-5）。CAR-T 療法の治療歴がある 1 例の最良効果は CR であった。

0.8 mg/kg Q2W コホートの治験担当医師判定による ORR は 83.3%（5/6 例，95% CI：35.9%, 99.6%）であった（表 2.5.4-5）。

各奏効例の治療効果を図 2.5.4-5 に示す。奏効例（0.4 mg/kg QW コホート 3 例，0.8 mg/kg Q2W コホート 5 例）の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められた。

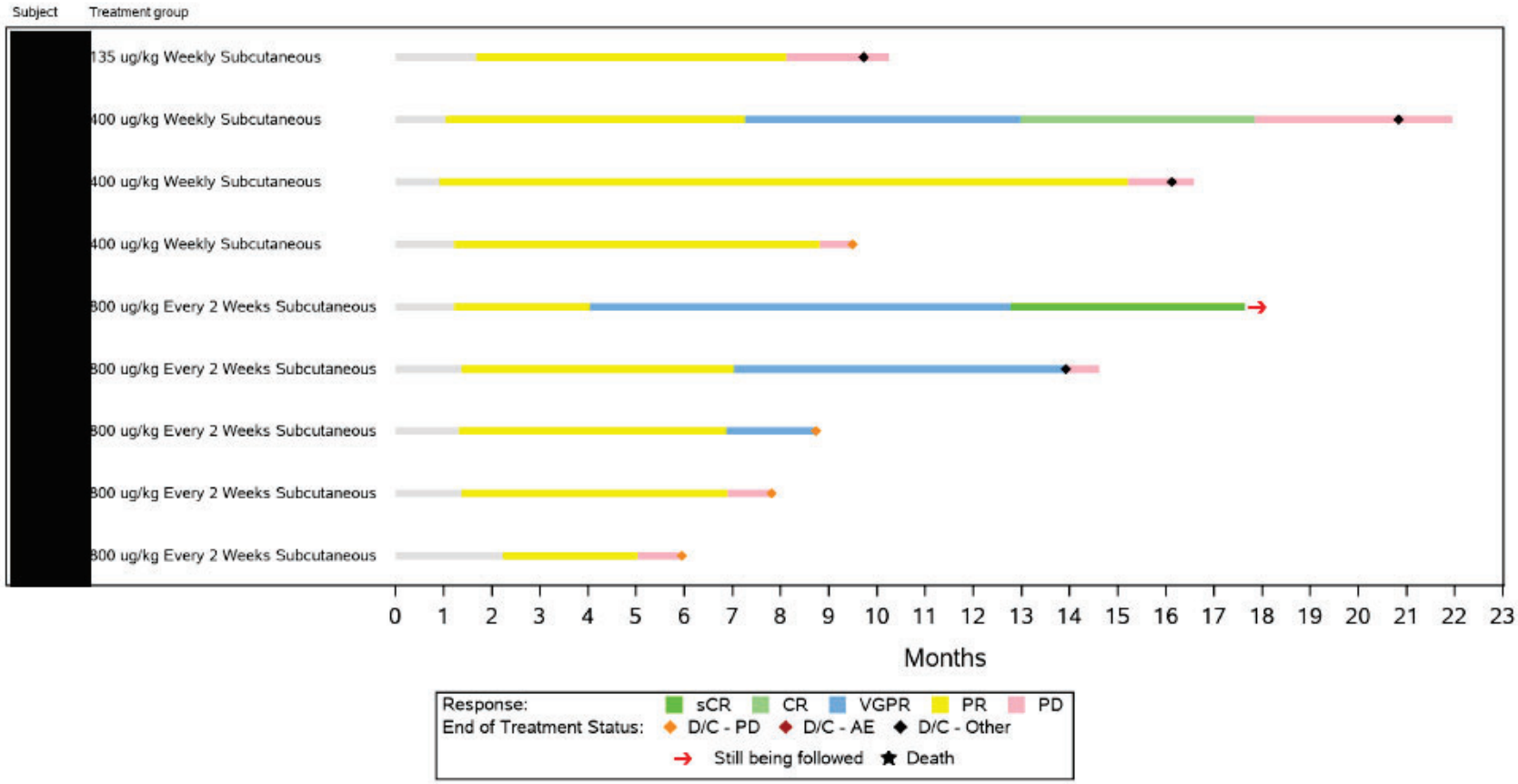
表 2.5.4-5 治験担当医師判定に基づく最良効果（MMY1003 試験，2024 年 2 月 CCO）

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous		400 ug/kg Weekly Subcutaneous		800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	4		5		6		15	
Response category								
Stringent complete response (sCR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	1 (16.7%)	(0.4%, 64.1%)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)
Complete response (CR)	0	(NE, NE)	1 (20.0%)	(0.5%, 71.6%)	0	(NE, NE)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)
Very good partial response (VGPR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	2 (33.3%)	(4.3%, 77.7%)	2 (13.3%)	(1.7%, 40.5%)
Partial response (PR)	1 (25.0%)	(0.6%, 80.6%)	2 (40.0%)	(5.3%, 85.3%)	2 (33.3%)	(4.3%, 77.7%)	5 (33.3%)	(11.8%, 61.6%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	1 (16.7%)	(0.4%, 64.1%)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)
Stable disease (SD)	2 (50.0%)	(6.8%, 93.2%)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	2 (13.3%)	(1.7%, 40.5%)
Progressive disease (PD)	1 (25.0%)	(0.6%, 80.6%)	1 (20.0%)	(0.5%, 71.6%)	0	(NE, NE)	2 (13.3%)	(1.7%, 40.5%)
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)	1 (20.0%)	(0.5%, 71.6%)	0	(NE, NE)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	1 (25.0%)	(0.6%, 80.6%)	3 (60.0%)	(14.7%, 94.7%)	5 (83.3%)	(35.9%, 99.6%)	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	0	(NE, NE)	1 (20.0%)	(0.5%, 71.6%)	3 (50.0%)	(11.8%, 88.2%)	4 (26.7%)	(7.8%, 55.1%)
CR or better (sCR + CR)	0	(NE, NE)	1 (20.0%)	(0.5%, 71.6%)	1 (16.7%)	(0.4%, 64.1%)	2 (13.3%)	(1.7%, 40.5%)

Key: CI = confidence interval, IMWG=International Myeloma Working Group
Note: Response was assessed by investigator, based on International Myeloma Working Group (IMWG) consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[tefresp01.rtf] [jnj-64407564/mmy1003/dbr_csr/re_csr/tefresp01.sas] 11APR2024, 05:12

図 2.5.4-5 奏効例の治療効果（MMY1003 試験，2024 年 2 月 CCO）



Key: AE=adverse event; CR=complete response; D/C=discontinued; PD=progressive disease; PR=partial response; sCR=stringent response; VGPR=very good partial response.
Note: Response was assessed by investigator, based on International Myeloma Working Group (IMWG) consensus criteria (2016).

[gefresp01.rtf] [jnj-64407564/mmy1003/dbr_csr/re_csr/gefresp01.sas] 11APR2024, 05:13

2.5.4.4.2.2 奏効期間（DOR）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例の追跡期間の中央値（範囲）は，コホート A（89 例）で 10.97（3.4～14.2）カ月，併合 RP2D（104 例）で 11.20（2.7～26.1）カ月であった。CCO 時点の IRC 判定に基づく DOR の中央値は，コホート A で 8.3（95% CI：6.5，NE）カ月，併合 RP2D で 9.3（95% CI：6.6，20.2）カ月であった。奏効後 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は，コホート A で 66.7%（95% CI：55.7%，75.5%）及び 48.2%（95% CI：37.1%，58.4%），併合 RP2D で 67.1%（95% CI：57.0%，75.4%）及び 50.1%（95% CI：39.8%，59.6%）と推定された。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例（28 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 9.46（3.6～20.6）カ月であった。CCO 時点では IRC 判定に基づく DOR は中央値に達しなかった（95% CI：10.2 カ月，NE）。奏効後 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は，いずれも 88.4%（95% CI：68.0%，96.1%）と推定された。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例の追跡期間の中央値（範囲）は，コホート C（79 例）で 12.32（4.8～15.5）カ月，併合 RP2D（104 例）で 12.88（4.1～26.1）カ月であった。CCO 時点ではコホート C 及び併合 RP2D のいずれも IRC 判定に基づく DOR は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE 及び 13.0 カ月，NE）。奏効後 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は，コホート C で 87.1%（95% CI：77.3%，92.8%）及び 82.7%（95% CI：72.0%，89.6%），併合 RP2D で 82.2%（95% CI：73.2%，88.4%）及び 76.3%（95% CI：66.5%，83.7%）と推定された。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例の追跡期間の中央値（範囲）は，コホート B（22 例）で 7.49（2.5～15.3）カ月，併合 RP2D（30 例）で 7.95（2.5～21.4）カ月であった。CCO 時点の IRC 判定に基づく DOR は，コホート B では中央値に達せず（95% CI：4.8 カ月，NE），併合 RP2D では 12.7 カ月（95% CI：4.8 カ月，NE）であった。奏効後 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は，コホート B でいずれも 73.1%（95% CI：41.8%，89.3%），併合 RP2D で 73.2%（95% CI：49.2%，87.2%）及び 61.0%（95% CI：30.0%，81.6%）と推定された。

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホートの治験担当医師判定に基づく奏効例（3 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 16.59（16.16～21.95）カ月であり，治験担当医師判定に基づく DOR の中央値は 14.3（95% CI：7.6，NE）カ月であった。奏効後 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は，100.0%（95% CI：100.0%，100.0%）及び 66.7%（95%CI：5.4%，94.5%）と推定された。CAR-T 療法の治療歴がある 1 例の DOR は 16.8 カ月であった。

0.8 mg/kg Q2W コホートの治験担当医師判定に基づく奏効例（5 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 11.43（6.87～17.64）カ月であり，治験担当医師判定に基づく DOR の中央値は 7.5（95%

CI：2.8，NE）カ月であった。奏効後 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効が持続していた被験者の割合は，60.0%（95% CI：12.6%，88.2%）及び 40.0%（95% CI：5.2%，75.3%）と推定された。DOR が 7.5 カ月以下の被験者 3 例のうち，1 例は診断時の ISS 病期が III 期であり，2 例は細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 2 種類有していた。

2.5.4.4.2.3 最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート A（122 例）でそれぞれ 56.6%（69 例，95% CI：47.3%，65.5%），27.9%（34 例，95% CI：20.1%，36.7%）及び 15.6%（19 例，95% CI：9.6%，23.2%），併合 RP2D（143 例）でそれぞれ 58.0%（83 例，95% CI：49.5%，66.2%），28.7%（41 例，95% CI：21.4%，36.8%）及び 16.8%（24 例，95% CI：11.1%，23.9%）であった（表 2.5.4-1）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，それぞれ 72.2%（26 例，95% CI：54.8%，85.8%），47.2%（17 例，95% CI：30.4%，64.5%）及び 38.9%（14 例，95% CI：23.1%，56.5%）であった（表 2.5.4-2）。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート C（109 例）でそれぞれ 62.4%（68 例，95% CI：52.6%，71.5%），40.4%（44 例，95% CI：31.1%，50.2%）及び 31.2%（34 例，95% CI：22.7%，40.8%），併合 RP2D（145 例）でそれぞれ 60.7%（88 例，95% CI：52.2%，68.7%），38.6%（56 例，95% CI：30.7%，47.1%）及び 29.7%（43 例，95% CI：22.4%，37.8%）であった（表 2.5.4-3）。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，コホート B（34 例）でそれぞれ 41.2%（14 例，95% CI：24.6%，59.3%），26.5%（9 例，95% CI：12.9%，44.4%）及び 14.7%（5 例，95% CI：5.0%，31.1%），併合 RP2D（51 例）でそれぞれ 43.1%（22 例，95% CI：29.3%，57.8%），21.6%（11 例，95% CI：11.3%，35.3%）及び 13.7%（7 例，95% CI：5.7%，26.3%）であった（表 2.5.4-4）。

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）の治験担当医師判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，それぞれ 20.0%（1 例，95% CI：0.5%，71.6%），20.0%（1 例，95% CI：0.5%，71.6%），0%（0 例）であった。VGPR 以上及び CR 以上の 1 例は，CAR-T 療法の治療歴がある被験者であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）の治験担当医師判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，それぞれ 50.0%（3 例，95% CI：11.8%，88.2%），16.7%（1 例，95% CI：0.4%，64.1%），16.7%（1 例，95% CI：0.4%，64.1%）であった。

2.5.4.4.2.4 微小残存病変（MRD）陰性率

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート A（122 例）でそれぞれ 32.8%（40 例，95% CI：24.6%，41.9%）及び 20.5%（25 例，95% CI：13.7%，28.7%），併合 RP2D（143 例）でそれぞれ 30.1%（43 例，95% CI：22.7%，38.3%）及び 18.9%（27 例，95% CI：12.8%，26.3%）であった。

IRC 判定に基づく最良効果が CR 以上を達成した被験者の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート A（34 例）で 52.9%（18 例，95% CI：35.1%，70.2%），併合 RP2D（41 例）で 48.8%（20 例，95% CI：32.9%，64.9%）であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，日本コホート（36 例）でそれぞれ 36.1%（13 例，95% CI：20.8%，53.8%）及び 16.7%（6 例，95% CI：6.4%，32.8%）であった。

IRC 判定に基づく最良効果が CR 以上を達成した被験者（17 例）の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，47.1%（8 例，95% CI：23.0%，72.2%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート C（109 例）でそれぞれ 36.7%（40 例，95% CI：27.7%，46.5%）及び 27.5%（30 例，95% CI：19.4%，36.9%），併合 RP2D（145 例）でそれぞれ 29.7%（43 例，95% CI：22.4%，37.8%）及び 20.7%（30 例，95% CI：14.4%，28.2%）であった。

IRC 判定に基づく最良効果が CR 以上を達成した被験者の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート C（44 例）で 47.7%（21 例，95% CI：32.5%，63.3%），併合 RP2D（56 例）で 42.9%（24 例，95% CI：29.7%，56.8%）であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート B（34 例）でそれぞれ 8.8%（3 例，95% CI：1.9%，23.7%）及び 5.9%（2 例，95% CI：0.7%，19.7%），併合 RP2D（51 例）でそれぞれ 5.9%（3 例，95% CI：1.2%，16.2%）及び 3.9%（2 例，95% CI：0.5%，13.5%）であった。

IRC 判定に基づく最良効果が CR 以上を達成した被験者の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は，コホート B（9 例）で 11.1%（1 例，95% CI：0.3%，48.2%），併合 RP2D（11 例）で 9.1%（1 例，95% CI：0.2%，41.3%）であった。

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）の 10^{-5} 及び 10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は，いずれも 0%（0 例）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）の 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 16.7%（1 例，95% CI：0.4%，64.1%），10^{-6} 感度閾値での MRD 陰性率は 0%（0 例）であった。

2.5.4.4.2.5 奏効までの期間（TTR）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート A でそれぞれ 1.15（0.2～5.0）カ月，2.10（1.1～10.4）カ月，1.58（0.2～6.2）カ月及び 2.10（1.1～10.4）カ月，併合 RP2D（104 例）でそれぞれ 1.15（0.2～5.0）カ月，2.10（0.8～12.4）カ月，1.87（0.2～6.2）カ月及び 2.14（1.1～12.4）カ月であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホートの IRC 判定に基づく奏効例の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ 1.18（1.1～3.0）カ月，3.48（1.2～11.2）カ月，2.14（1.1～7.6）カ月及び 4.90（1.2～10.0）カ月であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート C でそれぞれ 1.28（0.2～9.2）カ月，3.29（0.3～12.9）カ月，2.38（0.3～12.7）カ月及び 5.36（1.3～12.2）カ月，併合 RP2D でそれぞれ 1.25（0.2～9.2）カ月，3.04（0.3～12.9）カ月，2.22（0.3～12.7）カ月及び 4.68（1.3～12.2）カ月であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく奏効例の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，コホート B でそれぞれ 1.12（0.2～2.1）カ月，2.02（1.1～12.2）カ月，1.20（1.0～4.3）カ月及び 2.10（1.0～5.8）カ月，併合 RP2D でそれぞれ 1.10（0.2～2.4）カ月，2.02（0.3～12.2）カ月，1.18（0.3～6.4）カ月及び 2.14（1.0～12.0）カ月であった。

(5) MMY1003 試験（2024 年 2 月 CCO）

0.4 mg/kg QW コホートの治験担当医師判定に基づく奏効例の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ 1.05（0.9～1.2）カ月，1.22（0.9～13.0）カ月，7.26（7.3～7.3）カ月及び 12.98（13.0～13.0）カ月であった。

0.8 mg/kg Q2W コホートの治験担当医師判定に基づく奏効例の初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ 1.38（1.2～2.2）カ月，6.87（1.4～12.8）カ月，6.87（4.0～7.0）カ月及び 12.78（12.8～12.8）カ月であった。

2.5.4.4.2.6 無増悪生存期間（PFS）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値は，コホート A で 7.0（95% CI：5.7，9.1）カ月，併合 RP2D で 7.5（95% CI：5.7，9.2）カ月であった。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の PFS 率は，コホート A で 56.8%（95% CI：47.4%，65.2%）及び 42.0%（95% CI：33.0%，50.8%），併合 RP2D で 57.7%（95% CI：48.9%，65.5%）及び 43.3%（95% CI：34.9%，51.5%）と推定された。

CCO 時点で打ち切りとなった被験者は，コホート A で 47 例（38.5%），併合 RP2D で 55 例（38.5%）（以下，同順）であった。打ち切りの理由は，データカットオフが 43 例（91.5%），48 例（87.3%），次治療の開始が 4 例（8.5%），5 例（9.1%），試験参加への同意撤回が 0 例，2

例（3.6%）であった。PFS イベントが認められた被験者は，75 例（61.5%），88 例（61.5%）であり，内訳は，疾患進行が 67 例（89.3%），80 例（90.9%），疾患進行を伴わない死亡が 8 例（10.7%），8 例（9.1%）であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値は 15.5（95% CI：11.3，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の PFS 率は，81.8%（95% CI：63.7%，91.4%）及び 77.0%（95% CI：56.9%，88.6%）と推定された。

CCO 時点で打ち切りとなった被験者は 27 例（75.0%）であり，PFS データは mature ではなかった。打ち切りの理由は，データカットオフが 22 例（81.5%），次治療の開始が 4 例（14.8%），試験参加への同意撤回が 1 例（3.7%）であった。PFS イベントが認められた被験者は 9 例（25.0%）であり，内訳は，疾患進行が 5 例（55.6%），疾患進行を伴わない死亡が 4 例（44.4%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値はコホート C で未到達（95% CI：NE，NE），併合 RP2D で 14.2（95% CI：9.6，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の PFS 率は，コホート C で 67.9%（95% CI：58.1%，75.9%）及び 63.8%（95% CI：53.8%，72.2%），併合 RP2D で 63.5%（95% CI：54.9%，70.9%）及び 58.9%（95% CI：50.2%，66.6%）と推定された。

CCO 時点で打ち切りとなった被験者は，コホート C で 69 例（63.3%），併合 RP2D で 81 例（55.9%）（以下，同順）であり，PFS データは mature ではなかった。打ち切りの理由は，データカットオフが 61 例（88.4%），69 例（85.2%），次治療の開始が 8 例（11.6%），10 例（12.3%），試験参加への同意撤回が 0 例，2 例（2.5%）であった。PFS イベントが認められた被験者は，40 例（36.7%），64 例（44.1%）であり，内訳は，疾患進行が 34 例（85.0%），56 例（87.5%），疾患進行を伴わない死亡が 6 例（15.0%），8 例（12.5%）であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

IRC 判定に基づく PFS の中央値はコホート B で未到達（95% CI：3.1 カ月，NE），併合 RP2D で 6.0（95% CI：3.4，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の PFS 率は，コホート B でいずれも 53.0%（95% CI：30.4%，71.3%），併合 RP2D でいずれも 46.8%（95% CI：30.5%，61.5%）と推定された。

CCO 時点で打ち切りとなった被験者は，コホート B で 22 例（64.7%），併合 RP2D で 27 例（52.9%）（以下，同順）であり，PFS データは mature ではなかった。打ち切りの理由は，データカットオフが 22 例（100.0%），26 例（96.3%），次治療の開始が 0 例，1 例（3.7%）であった。PFS イベントが認められた被験者は，12 例（35.3%），24 例（47.1%）であり，内訳は，疾患進行が 11 例（91.7%），23 例（95.8%），疾患進行を伴わない死亡が 1 例（8.3%），1 例（4.2%）であった。

2.5.4.4.2.7 全生存期間（OS）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

CCO 時点では，コホート A 及び併合 RP2D のいずれも OS は中央値に達しなかった（各 95% CI：NE，NE）。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の全生存率は，コホート A で 87.6%（95% CI：80.2%，92.3%）及び 78.7%（95% CI：70.2%，85.1%），併合 RP2D で 88.5%（95% CI：81.9%，92.8%）及び 80.7%（95% CI：73.0%，86.5%）と推定された。

CCO 時点で死亡していた被験者はコホート A で 28 例（23.0%），併合 RP2D で 30 例（21.0%），打ち切りとなった被験者はコホート A で 94 例（77.0%），併合 RP2D で 113 例（79.0%）であり，OS データは mature ではなかった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

CCO 時点では，OS は中央値に達しなかった（95% CI：10.8 カ月，NE）。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の全生存率は，91.5%（95% CI：75.9%，97.2%）及び 84.1%（95% CI：65.5%，93.2%）と推定された。

CCO 時点で死亡していた被験者は 7 例（19.4%），打ち切りとなった被験者は 29 例（80.6%）であり，OS データは mature ではなかった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

CCO 時点では，コホート C 及び併合 RP2D のいずれも OS は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE 及び 20.1 カ月，NE）。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の全生存率は，コホート C で 86.2%（95% CI：78.1%，91.4%）及び 84.3%（95% CI：75.9%，89.9%），併合 RP2D で 85.2%（95% CI：78.2%，90.1%）及び 83.0%（95% CI：75.8%，88.3%）と推定された。

CCO 時点で死亡していた被験者はコホート C で 21 例（19.3%），併合 RP2D で 33 例（22.8%），打ち切りとなった被験者はコホート C で 88 例（80.7%），併合 RP2D で 112 例（77.2%）であり，OS データは mature ではなかった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

CCO 時点の OS は，コホート B では中央値に達せず（95% CI：5.6 カ月，NE），併合 RP2D では 11.6（95% CI：9.9 カ月，NE）カ月であった。投与開始から 6 カ月時点及び 9 カ月時点の全生存率は，コホート B で 73.5%（95% CI：49.5%，87.4%）及び 66.2%（95% CI：40.1%，83.0%），併合 RP2D で 77.4%（95% CI：60.8%，87.6%）及び 70.1%（95% CI：51.8%，82.5%）と推定された。

CCO 時点で死亡していた被験者はコホート B で 7 例（20.6%），併合 RP2D で 16 例（31.4%），打ち切りとなった被験者はコホート B で 27 例（79.4%），併合 RP2D で 35 例（68.6%）であり，OS データは mature ではなかった。

2.5.4.4.2.8 患者報告アウトカム（PRO）

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

EOCRTC-QLQ-C30 において，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある尺度変化（10 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，全般的健康状態で最大 50.0%，身体機能で最大 38.9%，疲労で最大 69.9%，疼痛で最大 84.9%であった。

EQ-5D-5L VAS スコアにおいて，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のあるスコア変化（7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，最大 32.7%であった。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 12.7%（15/118 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 29.9%（29/97 例），40.5%（30/74 例）及び 41.8%（23/55 例）であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

EOCRTC-QLQ-C30 において，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある尺度変化（10 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，全般的健康状態で最大 38.5%，身体機能で最大 28.6%，疲労で最大 42.3%，疼痛で最大 38.5%であった。

EQ-5D-5L VAS スコアにおいて，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のあるスコア変化（7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，最大 42.3%であった。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 30.6%（11/36 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 48.4%（15/31 例），65.4%（17/26 例）及び 66.7%（14/21 例）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

EOCRTC-QLQ-C30 において，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある尺度変化（10 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，全般的健康状態で最大 33.3%，身体機能で最大 35.3%，疲労で最大 45.6%，疼痛で最大 42.6%であった。

EQ-5D-5L VAS スコアにおいて，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のあるスコア変化（7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，最大 33.3%であった。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 20.4%（22/108 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 40.0%（30/75 例），48.5%（33/68 例）及び 50.8%（30/59 例）であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

EOCRTC-QLQ-C30 において，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のある尺度変化（10 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，全般的健康状態で最大 40.0%，身体機能で最大 25.0%，疲労で最大 75.0%，疼痛で最大 80.0%であった。

EQ-5D-5L VAS スコアにおいて，ベースラインから Cycle 7 Day 1 までに意味のあるスコア変化（7 ポイント以上の改善）が認められた被験者の割合は，最大 37.5%であった。

PGIS の疾患重症度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，ベースラインでは 19.4%（6/31 例）であり，Cycle 3 Day 1，Cycle 5 Day 1 及び Cycle 7 Day 1 ではそれぞれ 55.0%（11/20 例），40.0%（4/10 例）及び 75.0%（6/8 例）であった。

2.5.4.4.3 有効性の更新データの概要

本項では，MMY1001 試験第 2 相コホート A 及び B の追加解析（2023 年 1 月 CCO）時点の ORR，DOR，最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合，PFS，OS について記載する。

(1) コホート A（0.4 mg/kg QW SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

コホート A の 122 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 50 例（41.0%）であった。本薬投与を中止していた被験者は 94 例（77.0%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（72 例，59.0%）であった。追跡期間の中央値は 18.66 カ月であった。

IRC 判定に基づく ORR は 74.6%（91 例，95% CI：65.9%，82.0%）であった。

IRC 判定に基づく奏効例（91 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 18.69（3.4～21.1）カ月であった。IRC 判定に基づく DOR の中央値は 8.8（95% CI：6.5，12.7）カ月であった。奏効後 9 カ月時点及び 12 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，49.9%（95% CI：39.2%，59.7%）及び 41.9%（95% CI：31.6%，51.9%）と推定された。

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，それぞれ 58.2%（71 例，95% CI：48.9%，67.1%），33.6%（41 例，95% CI：25.3%，42.7%）及び 23.8%（29 例，95% CI：16.5%，32.3%）であった。

IRC 判定に基づく PFS の中央値は 7.5（95% CI：5.7，9.4）カ月であった。投与開始から 9 カ月時点及び 12 カ月時点の PFS 率は，42.6%（95% CI：33.6%，51.3%）及び 34.0%（95% CI：25.7%，42.6%）と推定された。

CCO 時点で，OS は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE）。投与開始から 9 カ月時点及び 12 カ月時点の生存率は，79.1%（95% CI：70.7%，85.4%）及び 73.9%（95% CI：65.1%，80.9%）と推定された。

(2) コホート B（T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2023 年 1 月 CCO）

コホート B の 34 例のうち CCO 時点で試験を中止していた被験者は 10 例（29.4%）であった。本薬投与を中止していた被験者は 23 例（67.6%）であり，最も多かった投与中止理由は疾患進行（18 例，52.9%）であった。追跡期間の中央値は 14.00 カ月であった。

IRC 判定に基づく ORR は 73.5%（25 例，95% CI：55.6%，87.1%）であった。

IRC 判定に基づく奏効例（25 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 14.00（4.9～23.3）カ月であった。IRC 判定に基づく DOR の中央値は 11.9（95% CI：3.7，NE）カ月であった。奏効後 9 カ月時点及び 12 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，59.1%（95% CI：37.3%，75.6%）及び 46.6%（95% CI：24.3%，66.1%）と推定された。

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合は，それぞれ 58.8%（20 例，95% CI：40.7%，75.4%），47.1%（16 例，95% CI：29.8%，64.9%）及び 38.2%（13 例，95% CI：22.2%，56.4%）であった。

IRC 判定に基づく PFS の中央値は 6.8（95% CI：3.4，NE）カ月であった。投与開始から 9 カ月時点及び 12 カ月時点の PFS 率は，いずれも 44.1%（95% CI：27.3%，59.7%）と推定された。

CCO 時点で，OS は中央値に達しなかった（95% CI：NE，NE）。投与開始から 9 カ月時点及び 12 カ月時点の生存率は，いずれも 70.6%（95% CI：52.2%，83.0%）と推定された。

2.5.4.4.4 リアルワールドデータとの比較

MMY1001 試験第 2 相の追加解析時点の本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の有効性を，LocoMMotion 試験及び MoMMent 試験（前向き試験）において海外の実臨床で使われているレジメン（RWPC）の有効性と比較した。Average treatment effect in the treated weight を

用いた inverse probability of weighting 法により患者背景を調整したところ，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない再発又は難治性の MM 患者に対して，いずれの用法・用量でも本薬の高い有効性が示された（Einsele 2024）。

- 本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与の ORR は RWPC の 2.67 倍（95% CI：1.90～3.74，本薬：74.1%，RWPC：27.8%），PFS の HR は 0.52（95% CI：0.39～0.71，本薬の中央値：7.5 カ月，RWPC の中央値：4.1 カ月），DOR の HR は 0.77（95% CI：0.49～1.23，本薬の中央値：9.5 カ月，RWPC の中央値：7.7 カ月）であった。
- 本薬 0.8mg/kg Q2W SC 投与の ORR は RWPC の 2.62 倍（95% CI：1.86～3.69，本薬：71.7%，RWPC：27.3%），PFS の HR は 0.40（95% CI：0.29～0.56，本薬の中央値：14.2 カ月，RWPC の中央値：4.1 カ月），DOR の HR は 0.43（95% CI：0.26～0.72，本薬の中央値：未達，RWPC の中央値：9.0 カ月）であった。

2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係

【2.7.2.3.8】【2.7.3.4】

本薬の用法・用量（案）は，本薬 RP2D（0.01 及び 0.06 mg/kg を step-up 投与後 0.4 mg/kg を QW SC 投与，又は 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）を投与した MMY1001 試験及び MMY1003 試験の結果に基づき設定した。

本薬の RP2D は，MMY1001 試験第 1 相で得られた PK，薬力学，安全性及び有効性データに基づき決定した。MMY1001 試験第 2 相の海外コホート A，B 及び C において，本薬を RP2D で投与した後の平均 C_{trough} は，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与のいずれの RP2D でも，有効性の目標濃度である EC_{90} の最大値を上回る値を維持した（2.7.2.2.1）。コホート A，B 及び C の IRC 判定に基づく ORR の 95% CI の下限値は，いずれも事前に設定した閾値奏効率を上回り，いずれのコホートでも良好な有効性が示された（2.5.4.4.2）。認められた有害事象は本薬の作用機序から予測されるものであり臨床的に管理可能であった（2.5.6.3）。有効性及び安全性の曝露反応解析の結果からも，RP2D の適切性が支持された（2.5.3.5）。

MMY1001 試験及び MMY1003 試験の結果から，本薬を RP2D で投与したときの PK に明らかな国内外差は認められなかった（2.5.3.6）。MMY1001 試験日本コホートにおいて，本薬を RP2D で投与した後の平均 C_{trough} は，有効性の目標濃度である EC_{90} の最大値を上回る値を維持した（2.7.2.2.3）。MMY1001 試験第 2 相の日本コホートの IRC 判定に基づく ORR の 95% CI の下限値は，事前に設定した閾値奏効率を上回り，コホート A と同様の有効性が示された（2.5.4.4.2）。安全性プロファイルは非日本人と同様で，日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。MMY1003 試験において日本人 MM 患者に 0.8 mg/kg Q2W で SC 投与したときの ORR は 83.3%と良好であり，認められた有害事象は臨床的に管理可能で安全性上の新たな懸念は認められなかった（2.5.6.3）。

2.5.4.6 有効性のまとめ

MMY1001 試験第 2 相の全てのコホートにおいて ORR の 95%CI の下限が事前に規定した閾値奏効率を上回った。MMY1001 試験及び MMY1003 試験の結果から，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体

を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の有効性が示された。

0.4 mg/kg QW SC 投与

MMY1001 試験コホート A の主解析時点（追跡期間の中央値 10.81 カ月）の ORR は 73.0%，追加解析時点（追跡期間の中央値 18.66 カ月）の ORR は 74.6%であり，良好な有効性が示された。併合 RP2D 集団の部分集団解析でも，事前に規定したほとんどの部分集団で ORR はおおむね一貫していた。奏効は速やかで，奏効例の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められた。奏効は時間経過とともに深くなり，最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，主解析時点でそれぞれ 56.6%及び 27.9%，追加解析時点でそれぞれ 58.2%及び 33.6%であった。奏効は持続的で，追加解析時点の DOR の中央値は 8.8 カ月であった。リアルワールドデータと比較した結果からも，持続的な有効性が示唆された。

コホート A と対象患者及び用法・用量が同じ日本コホート（追跡期間の中央値 9.23 カ月）の ORR は 77.8%であり，日本人 MM 患者においてもコホート A と同様の高い奏効率が示され，速やかで深く持続的な奏効が認められた。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与

MMY1001 試験コホート C の追加解析（追跡期間の中央値 11.959 カ月）の ORR は 72.5%であり，コホート A と同様に高い奏効率が示された。併合 RP2D 集団の部分集団解析でも，事前に規定したほとんどの部分集団で ORR はおおむね一貫していた。奏効は速やかで，奏効例の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められた。奏効は時間経過とともに深くなり，最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，追加解析時点でそれぞれ 62.4%及び 40.4%であった。奏効は持続的で，追加解析時点の DOR は中央値に達しなかった。リアルワールドデータと比較した結果からも，持続的な有効性が示唆された。

日本人 MM 患者を対象とした MMY1003 試験では有効性に関する仮説検定は実施しておらず 0.8 mg/kg Q2W コホートの被験者は 6 例と少数ではあるが，ORR は 83.3%であり，MMY1001 試験のコホート C 及び日本コホートと同様の結果であった。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり

T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する MM 患者を対象としたコホート B の主解析（追跡期間の中央値 6.97 カ月）の ORR は 64.7%，追加解析（追跡期間の中央値 14.00 カ月）の ORR は 73.5%であり，コホート A 及びコホート C と同様に良好な有効性が示された。

MMY1001 試験第 2 相では T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する MM 患者を対象に本薬 0.8 mg/kg を投与するコホートの設定はないが，第 1 相で T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する MM 患者を対象に本薬 0.8 mg/kg を投与した被験者 8 例を含む併合 RP2D の ORR は，追加解析時点で 64.7%であり，コホート A 及び C と大きな違いはなかった。

MMY1003 試験 0.4 mg/kg QW コホートの CAR-T 療法の治療歴がある日本人の被験者 1 例でも奏効が認められた。

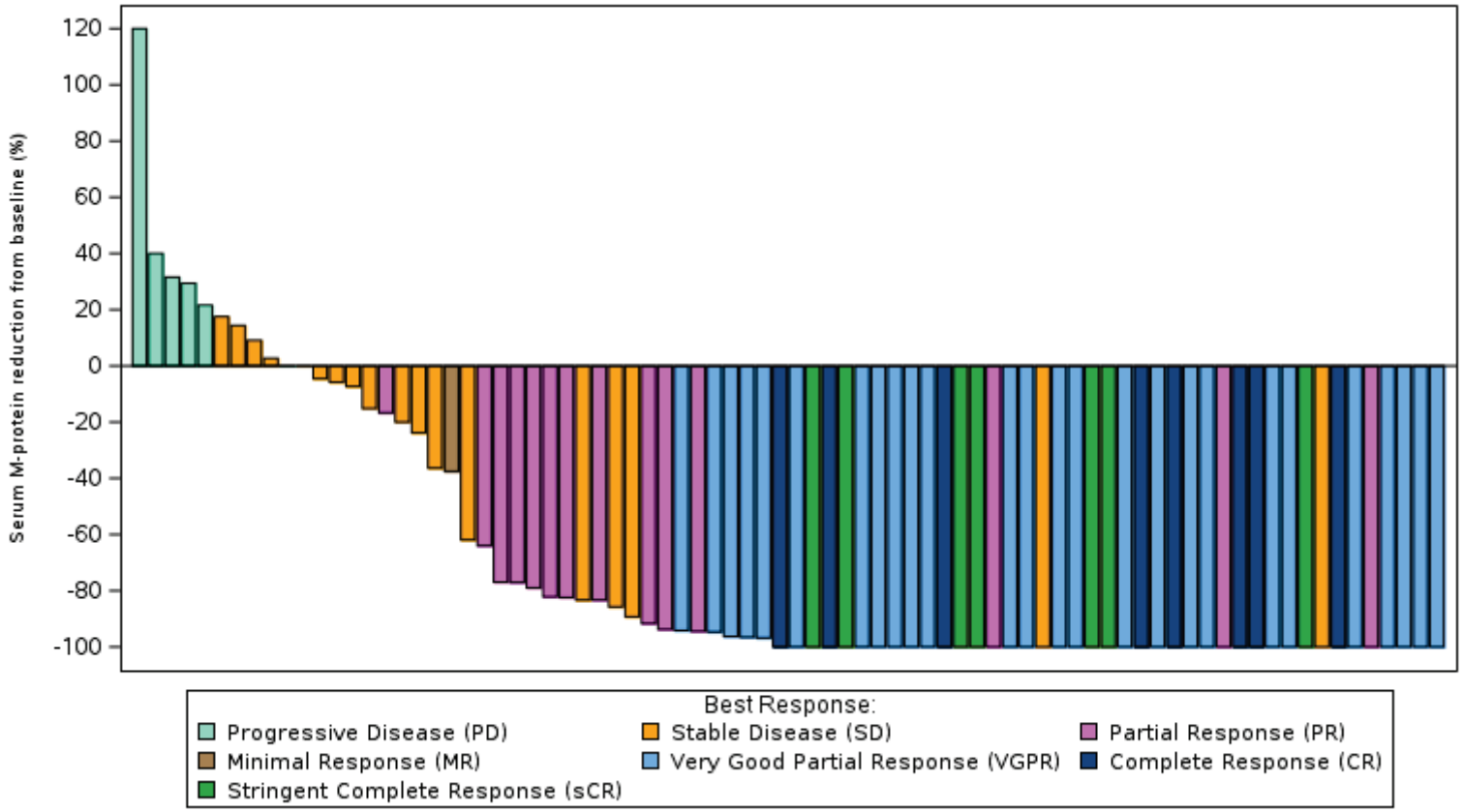
以上のとおり，T 細胞リダイレクト療法による治療歴にかかわらず，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の有効性が示された。

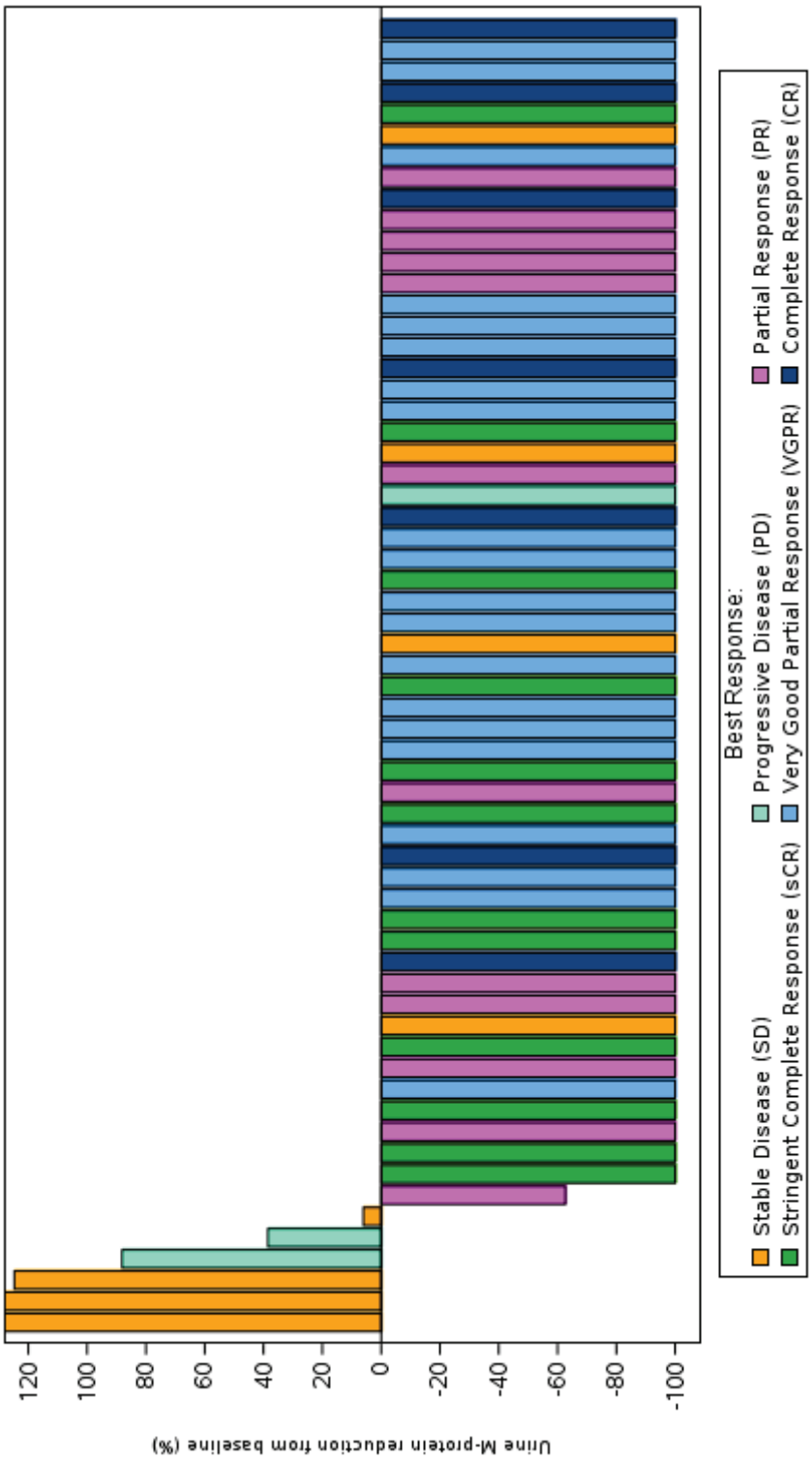
参考文献

Einsele H, et al. Comparative efficacy of talquetamab vs. current treatments in the LocoMMotion and MoMMent studies in patients with triple-class-exposed repalsed/refractory multiple myeloma. Adv Ther. 2024; Apr; 41(4): 1576-1593.

2.5.4.7 付録

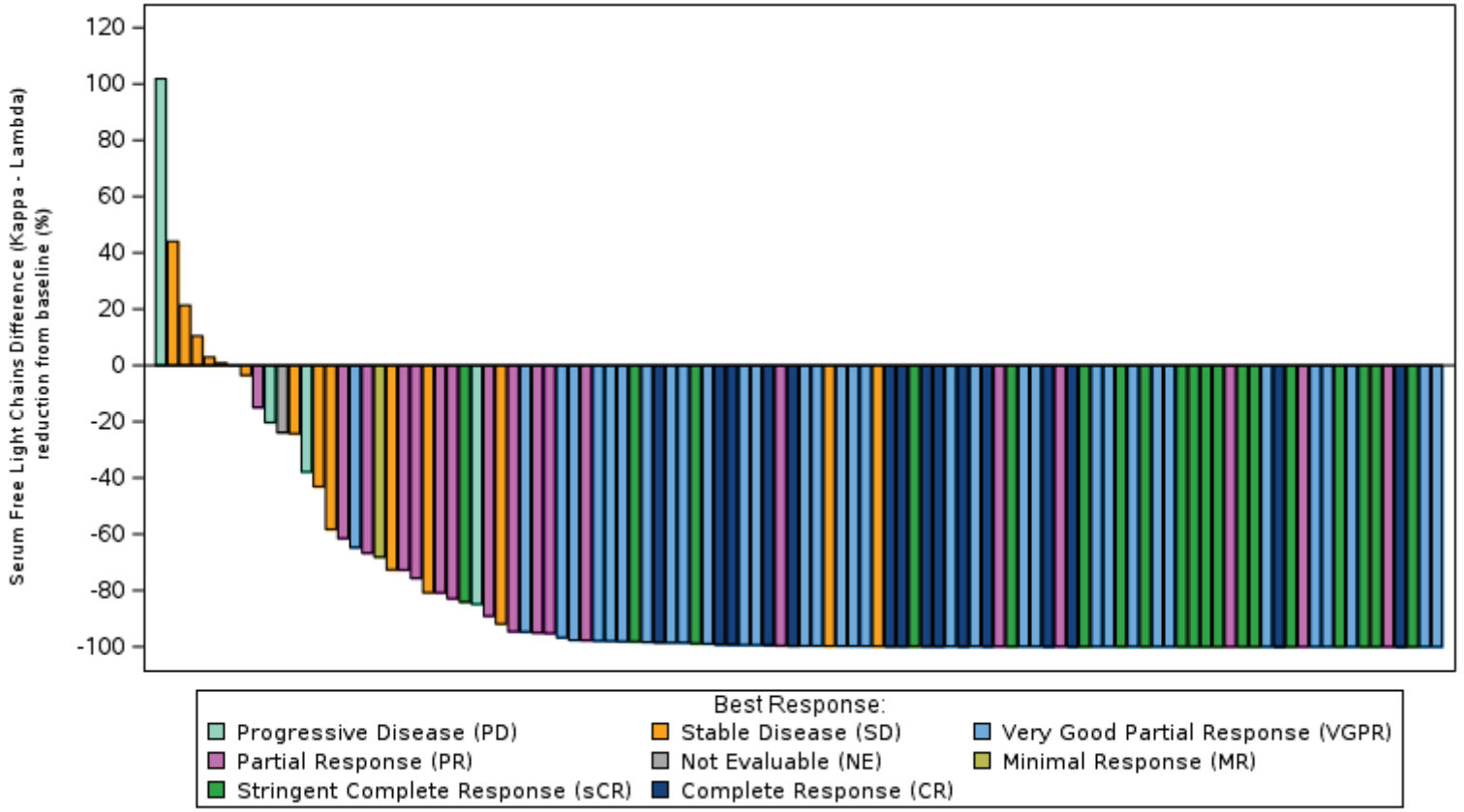
図 2.5.4 付録-1 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot
（MMY1001 試験，コホート A，2022 年 5 月 CCO）





EDMS-RIM-1185857
3.0,CURRENT,Latest Approved

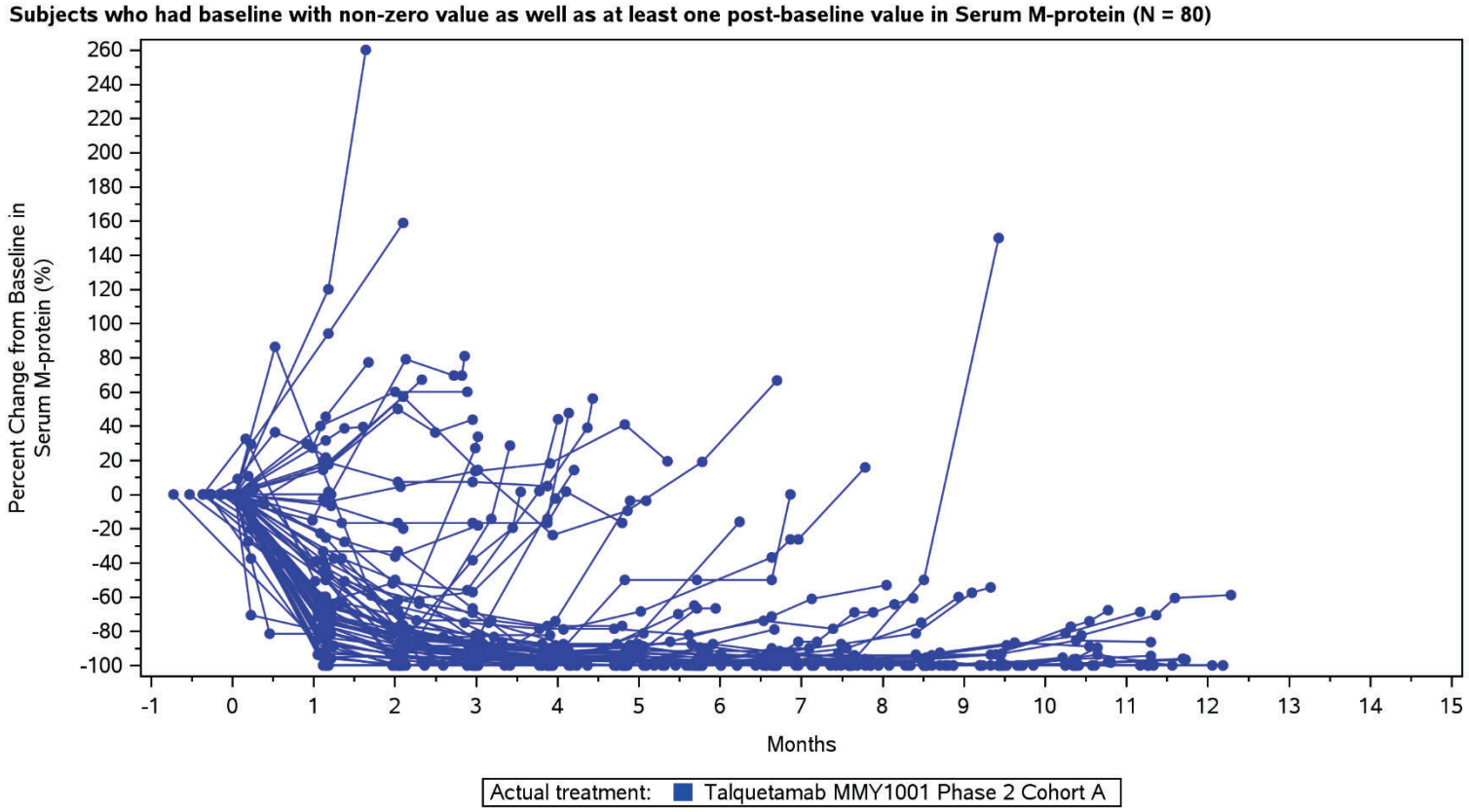
Confidential

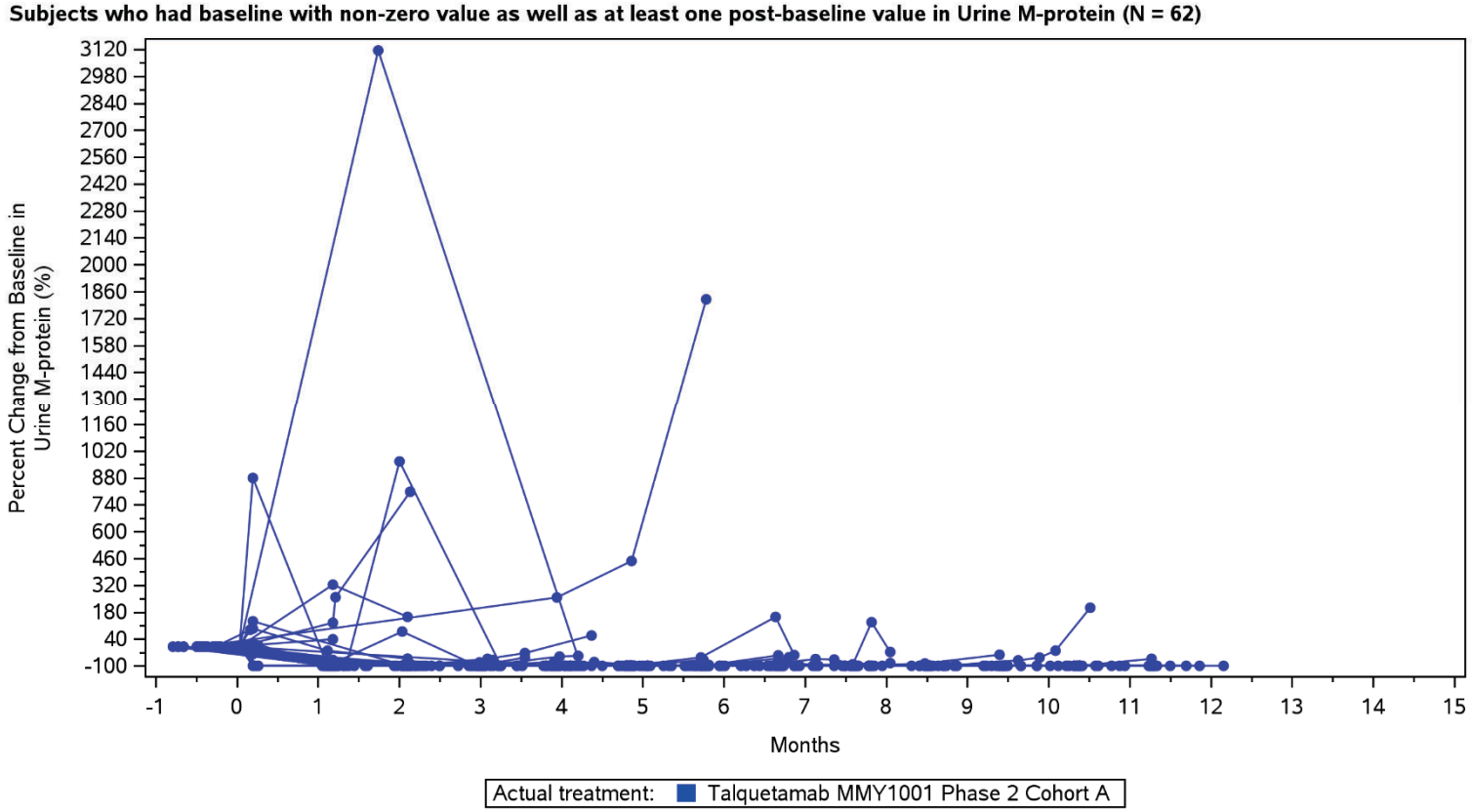


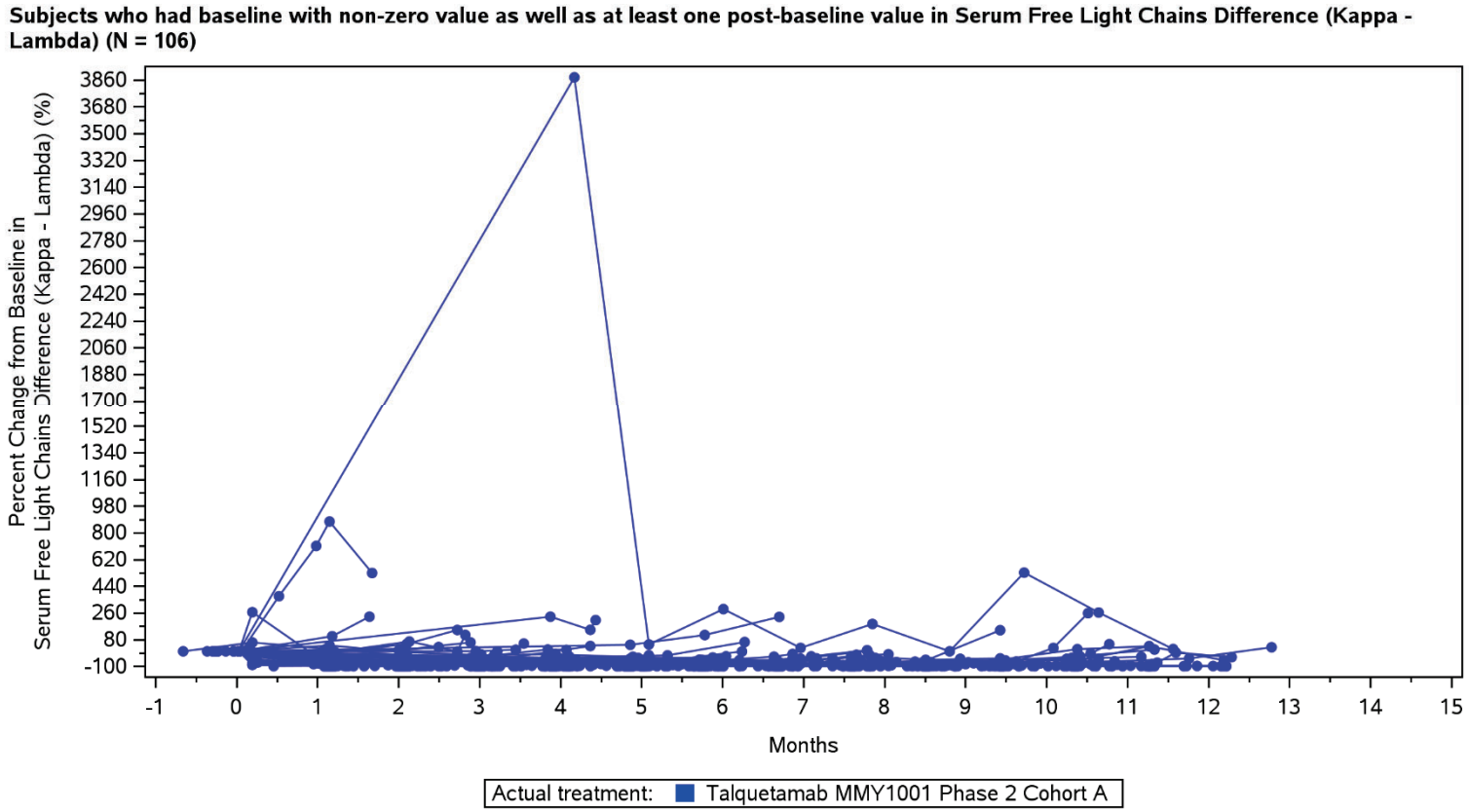
Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 16 May 2022

[q250120c002gefresp0011001p3a.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0011001p3a.sas] 23JAN2025, 05:10

図 2.5.4 付録-2 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の変化率の推移に関する spider plot
（MMY1001 試験，コホート A，2022 年 5 月 CCO）



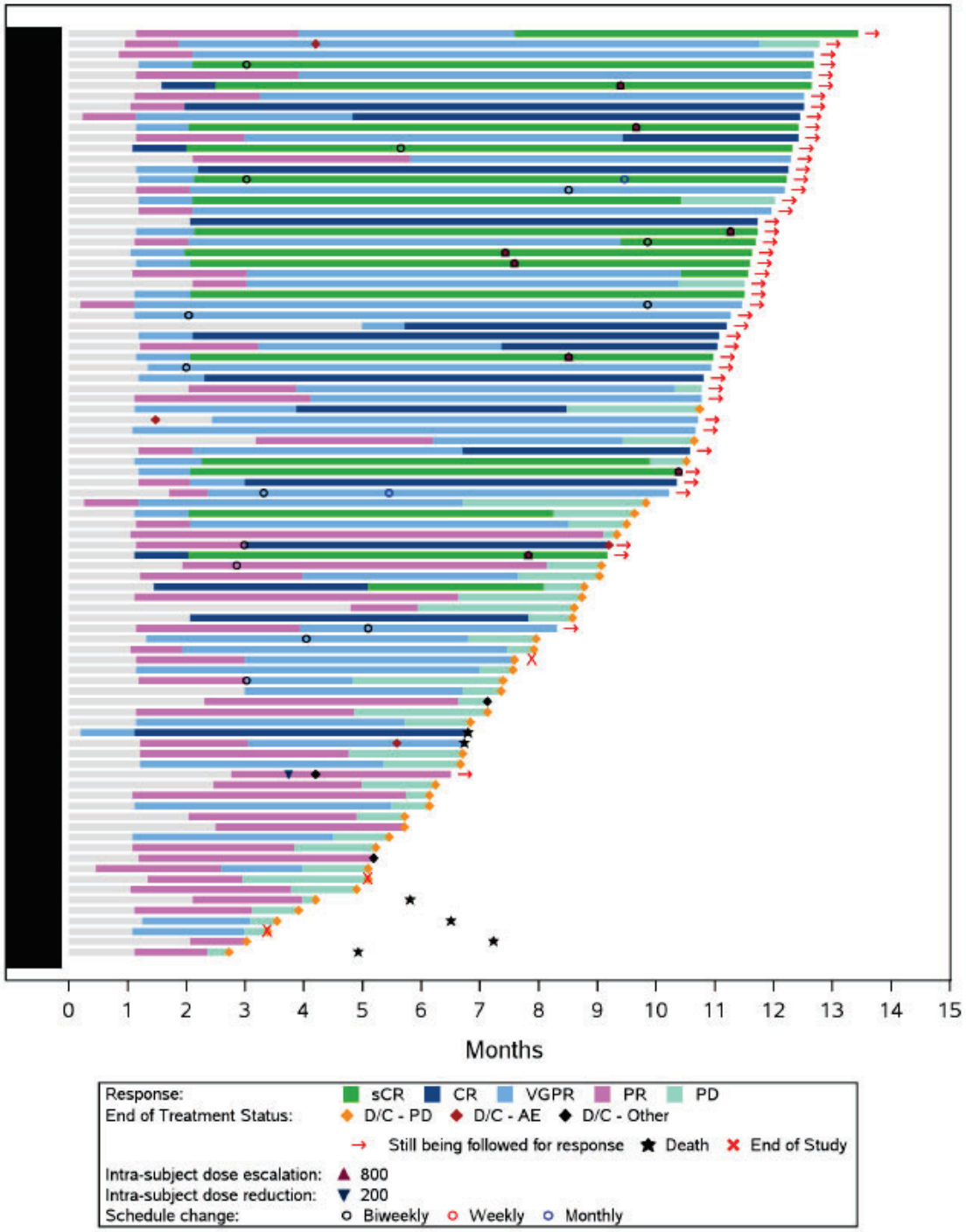

Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value in Urine M-protein (N = 62)
Percent Change from Baseline in Urine M-protein (%)
3120
2980
2840
2700
2560
2420
2280
2140
2000
1860
1720
1580
1440
1300
1160
1020
880
740
600
460
320
180
40
-100
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Months
Actual treatment: Talquetamab MMY1001 Phase 2 Cohort A



Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 16 May 2022

[q250120c002gefresp0021001p3a.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0021001p3a.sas] 23JAN2025, 05:10

図 2.5.4 付録-3 本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）の swimmer plot（MMY1001 試験，コホート A，2022 年 5 月 CCO）

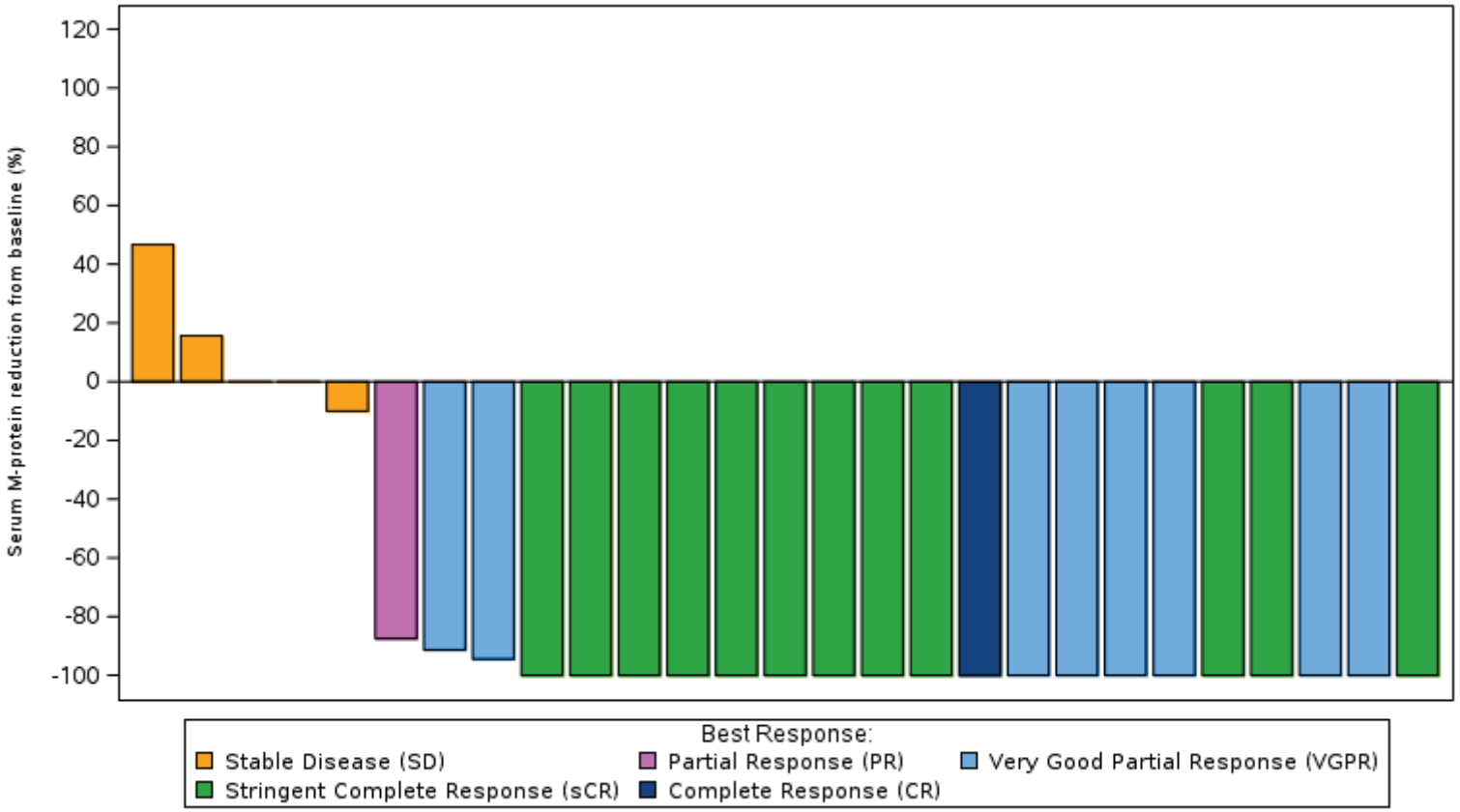


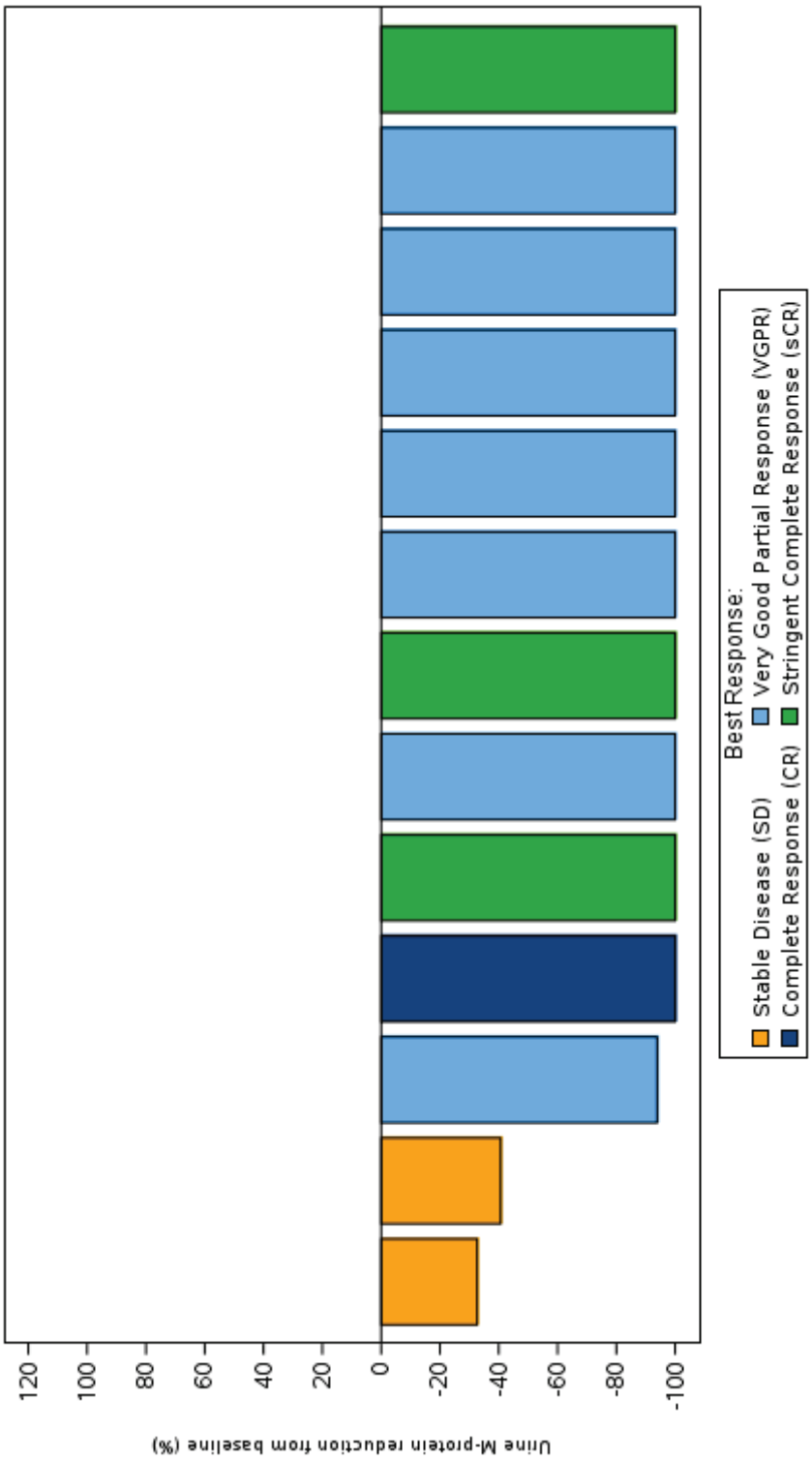
Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent response; VGPR = very good partial response; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: With sponsor approval, participants in part 3 were allowed to change dosing schedule of talquetamab from 0.4 mg/kg weekly SC to 0.8 mg/kg Q2W SC if they had achieved a response of CR or better for at least 6 months.
Cut-off date: 16 May 2022

[q250120c002gefresp0031001p3a.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0031001p3a.sas]
12MAR2025, 22:04

図 2.5.4 付録-4 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot

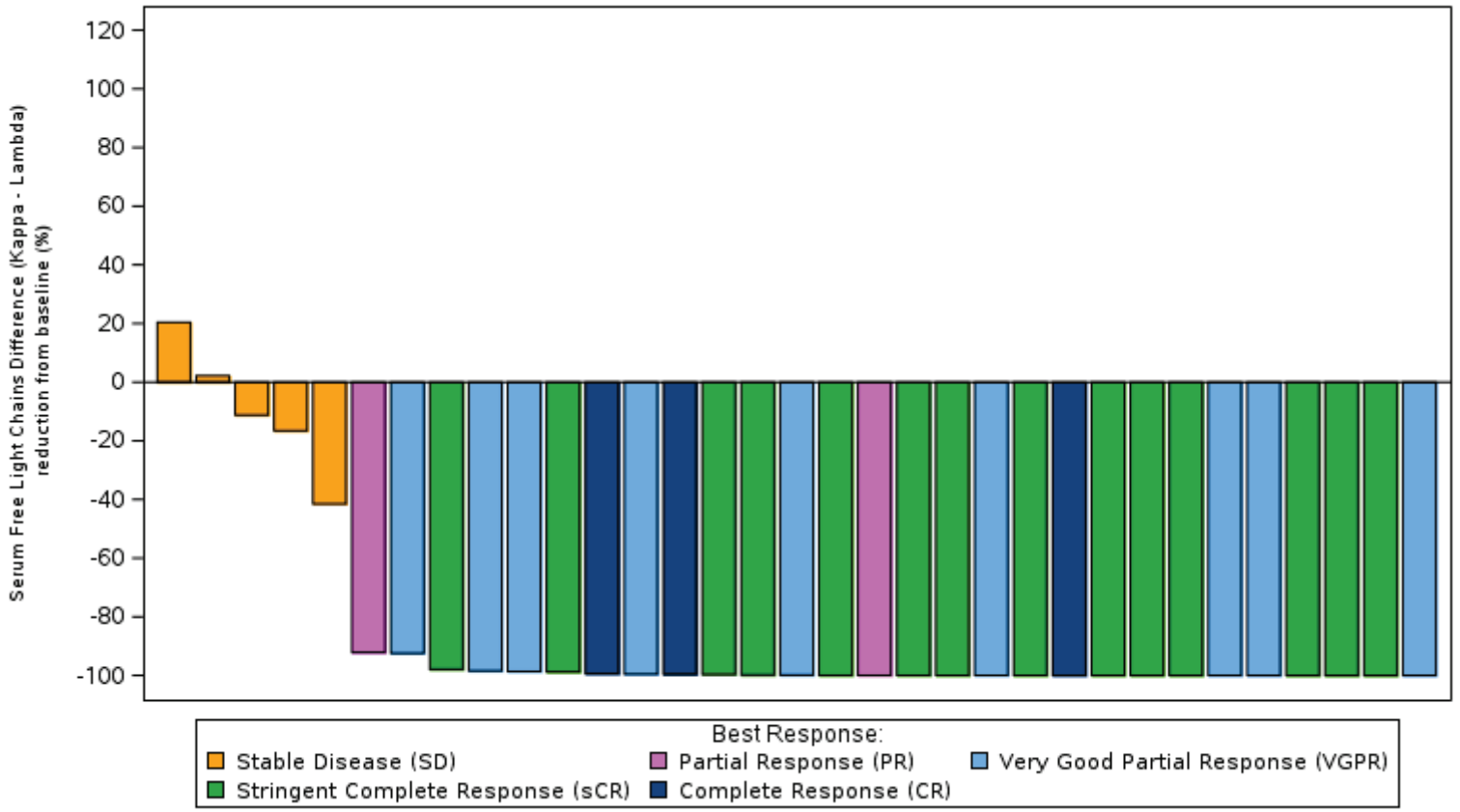
（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）





EDMS-RIM-1185857
3.0,CURRENT,Latest Approved

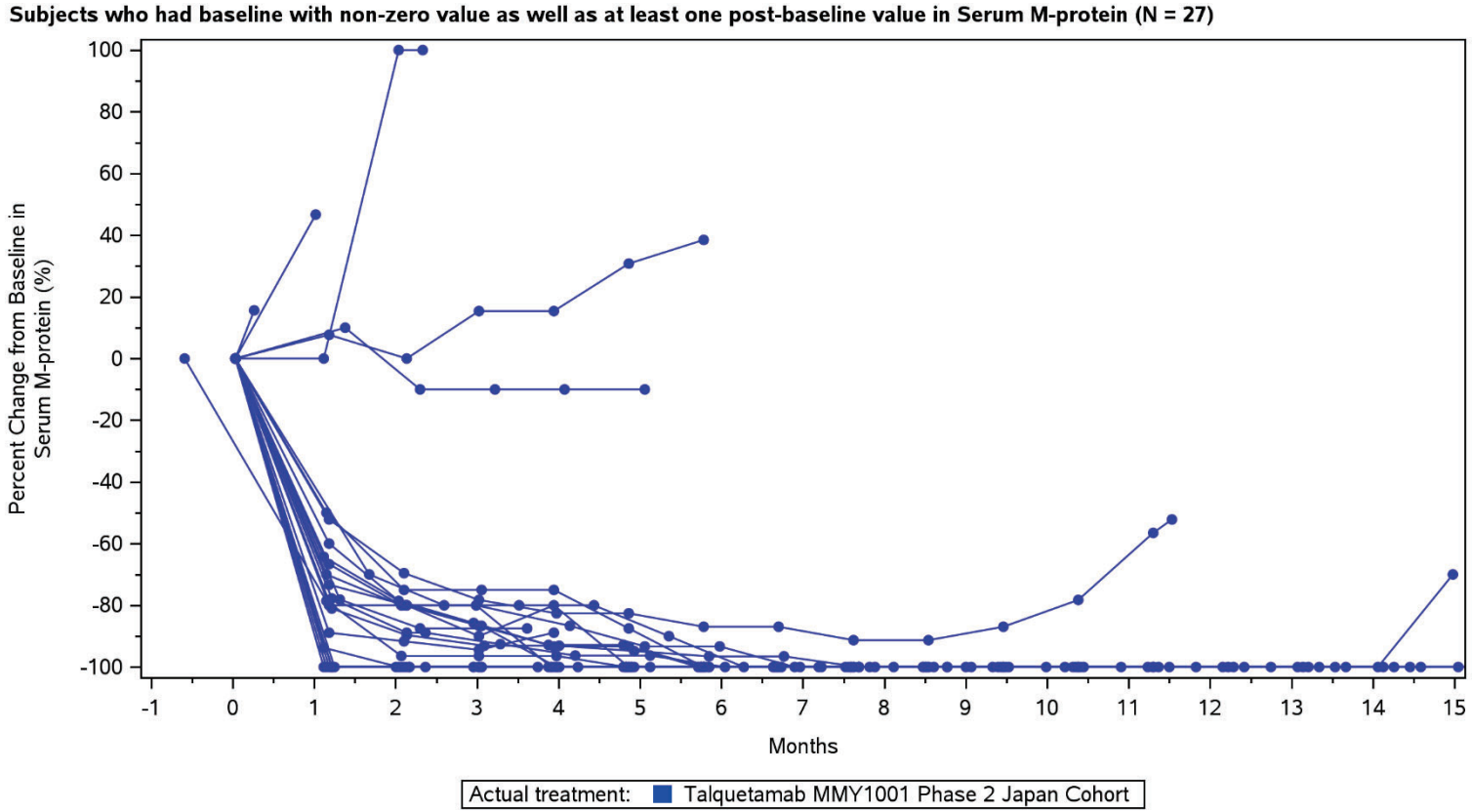
Confidential

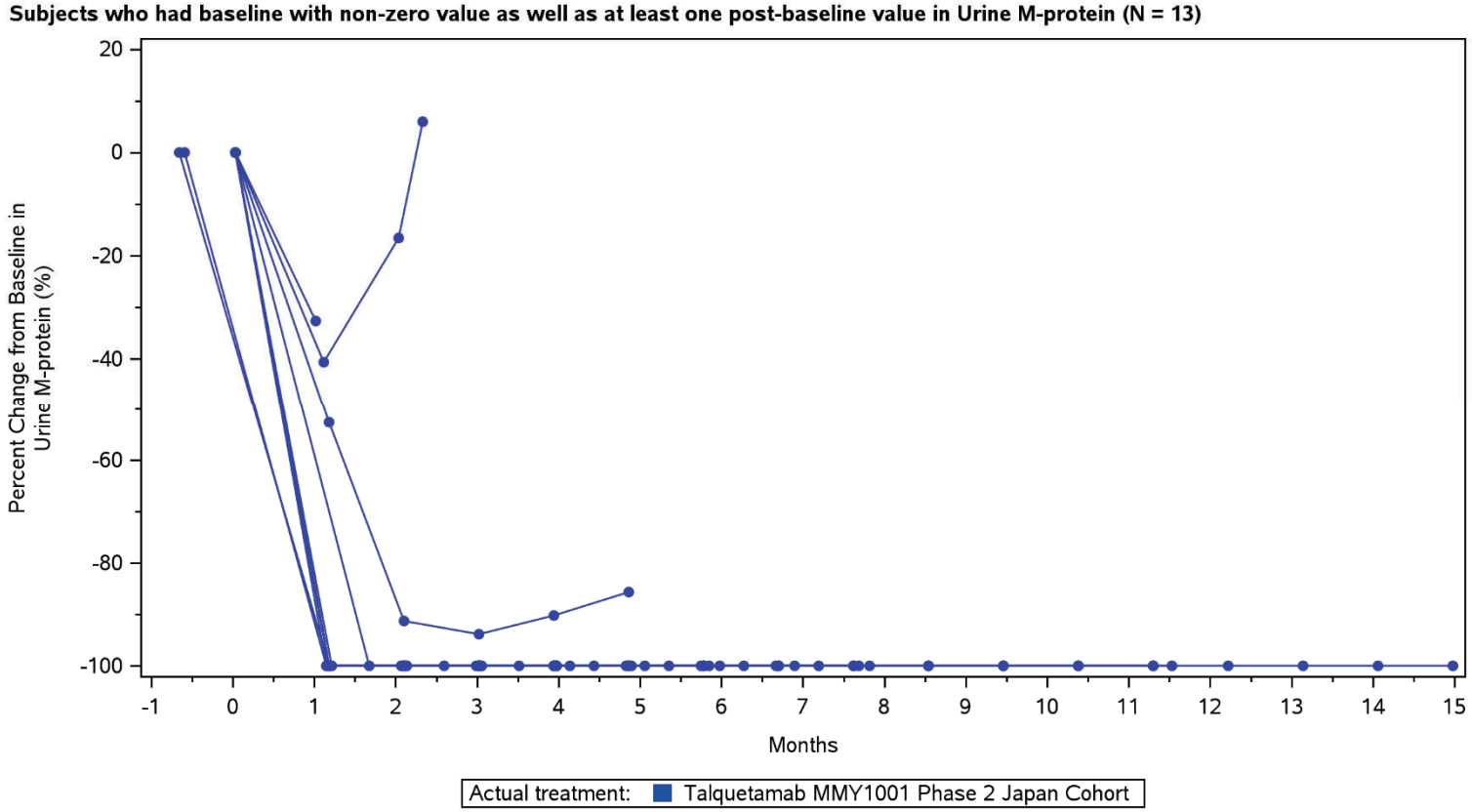


Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 6 May 2024

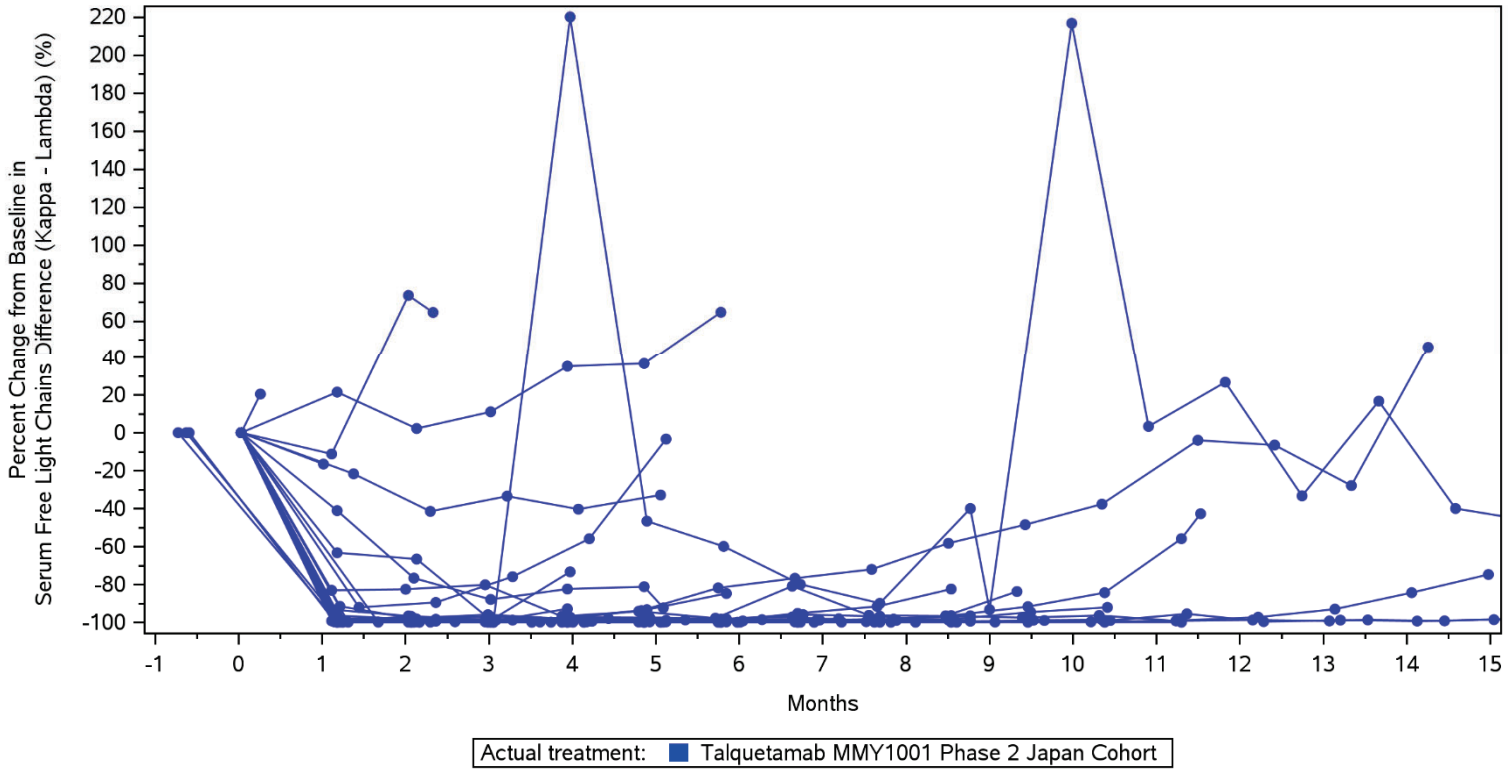
[q250120c002gefresp0011001p3jp.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0011001p3jp.sas] 23JAN2025, 05:10

図 2.5.4 付録-5 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の変化率の推移に関する spider plot
（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）




Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value in Urine M-protein (N = 13)
Percent Change from Baseline in Urine M-protein (%)
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Months
Actual treatment:
Talquetamab MMY1001 Phase 2 Japan Cohort

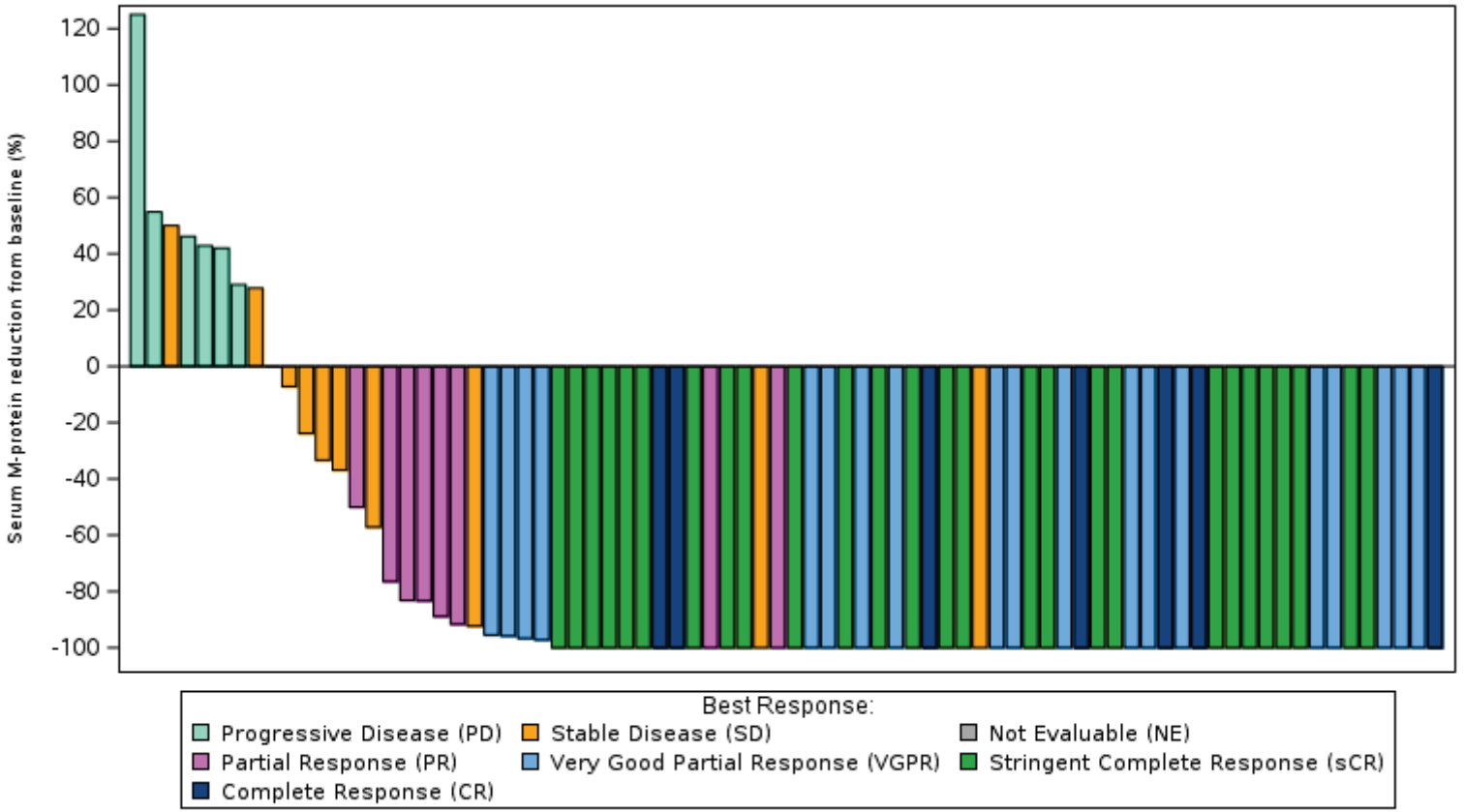
Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value in Serum Free Light Chains Difference (Kappa - Lambda) (N = 33)

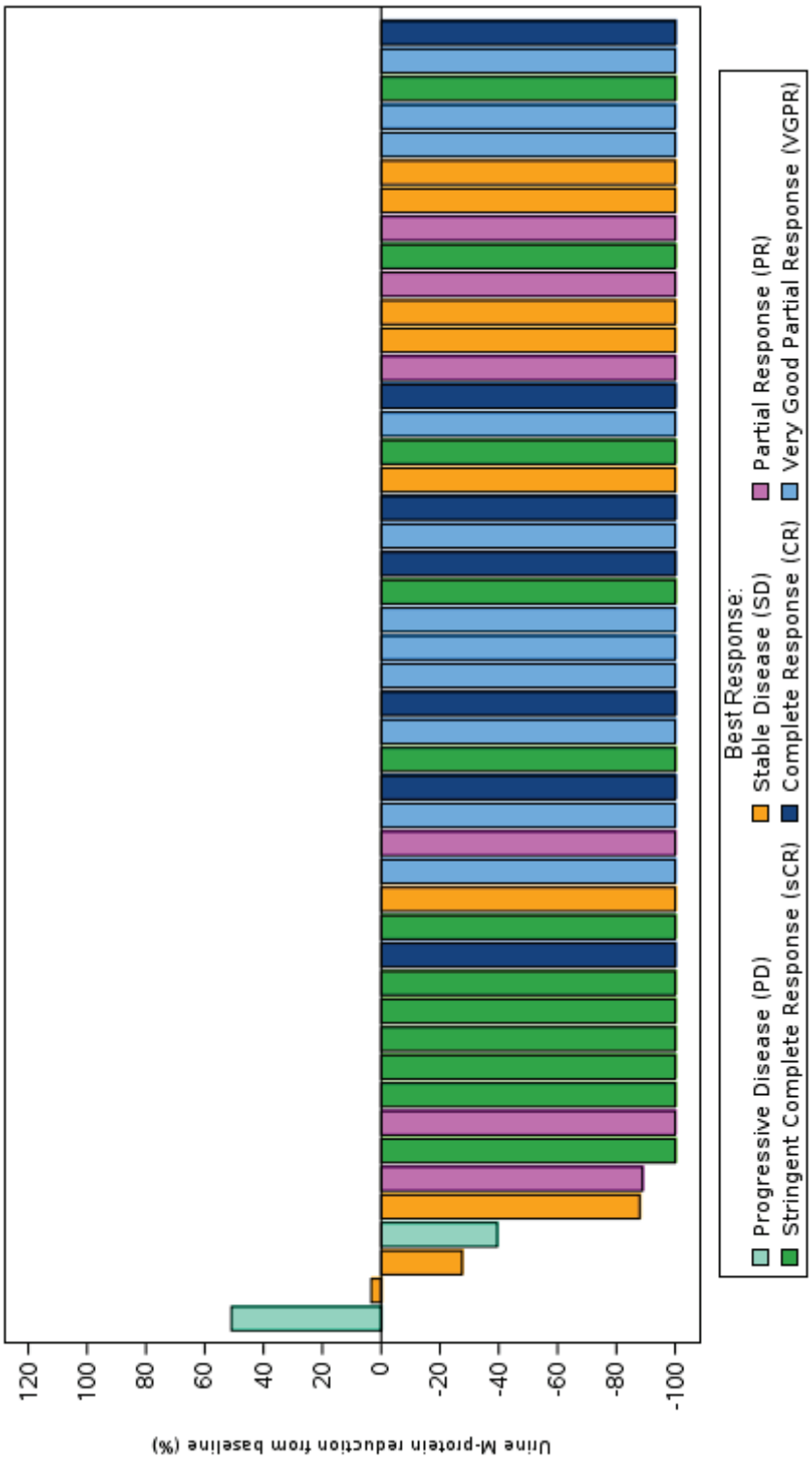


Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 6 May 2024

[q250120c002gefresp0021001p3jp.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0021001p3jp.sas] 23JAN2025, 05:10

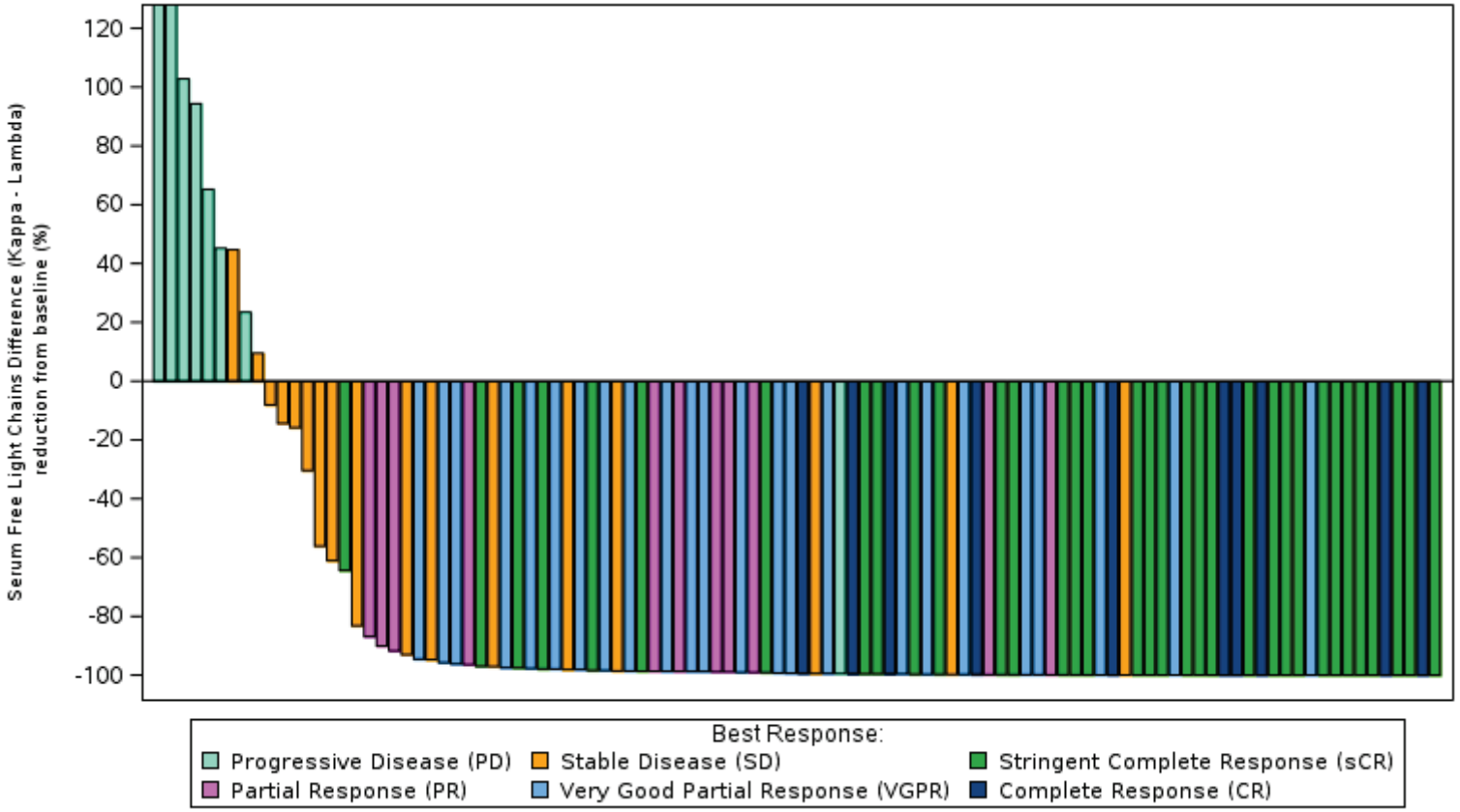
図 2.5.4 付録-6 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot
（MMY1001 試験，コホート C，2023 年 1 月 CCO）





EDMS-RIM-1185857
3.0,CURRENT,Latest Approved

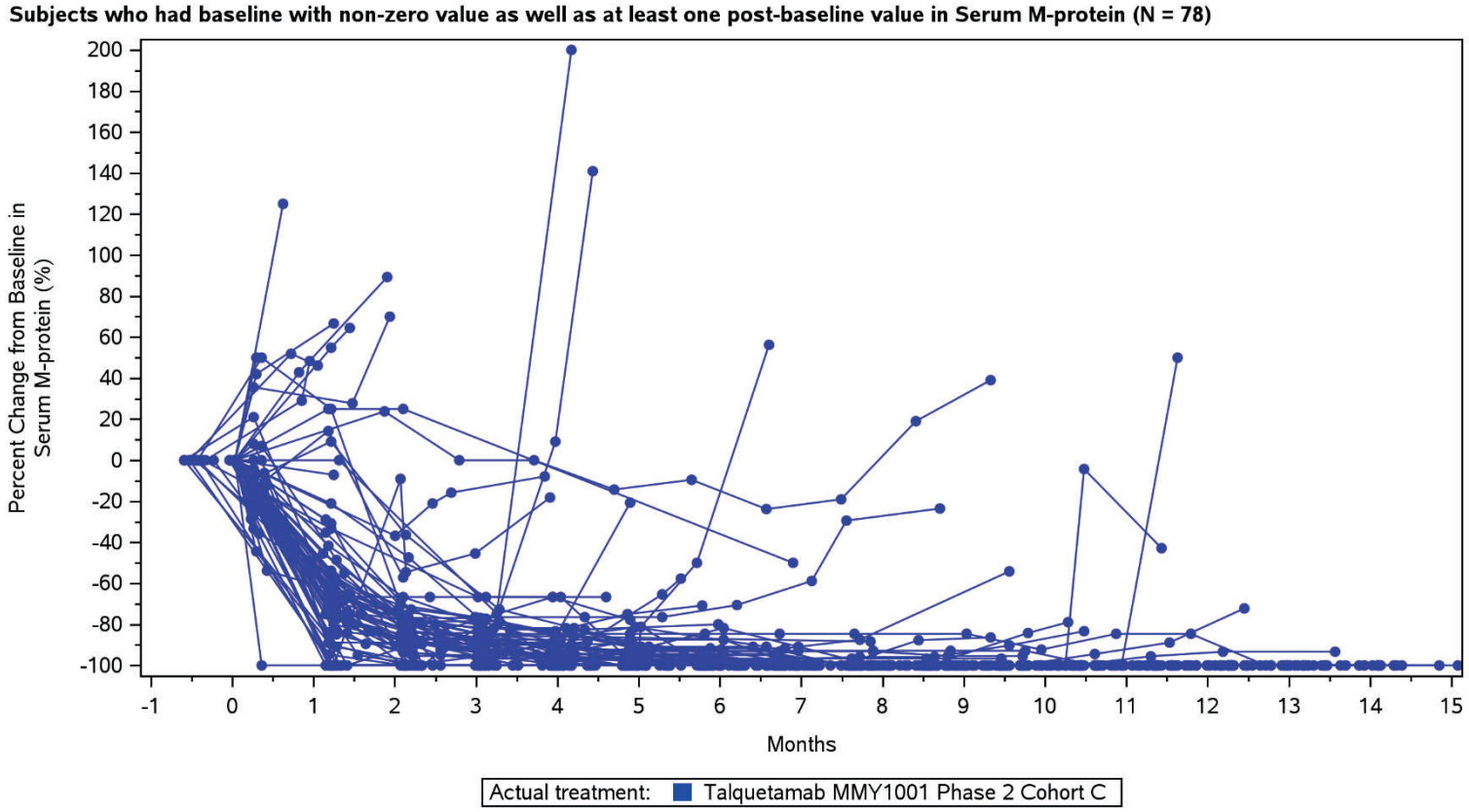
Confidential

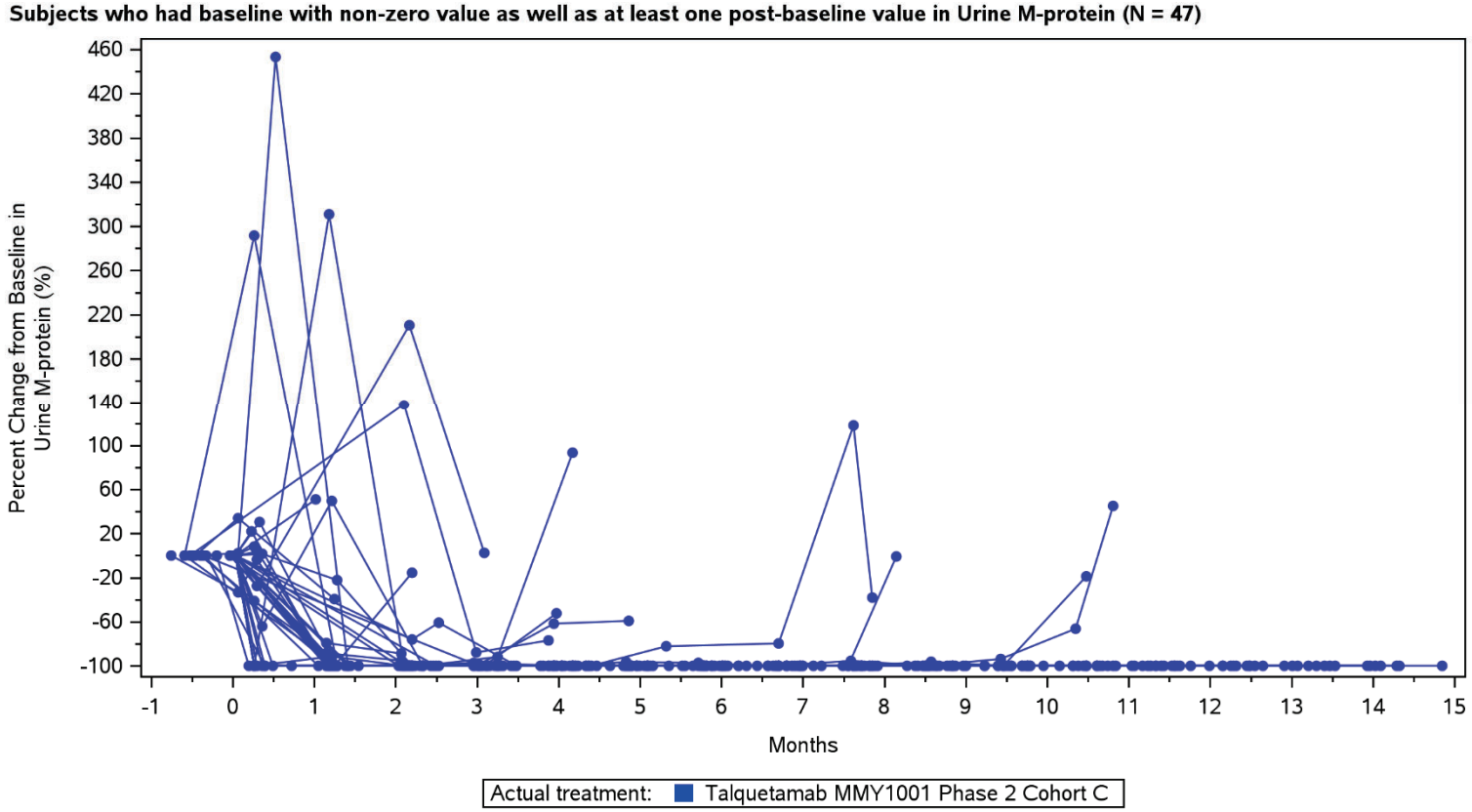


Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 17 January 2023

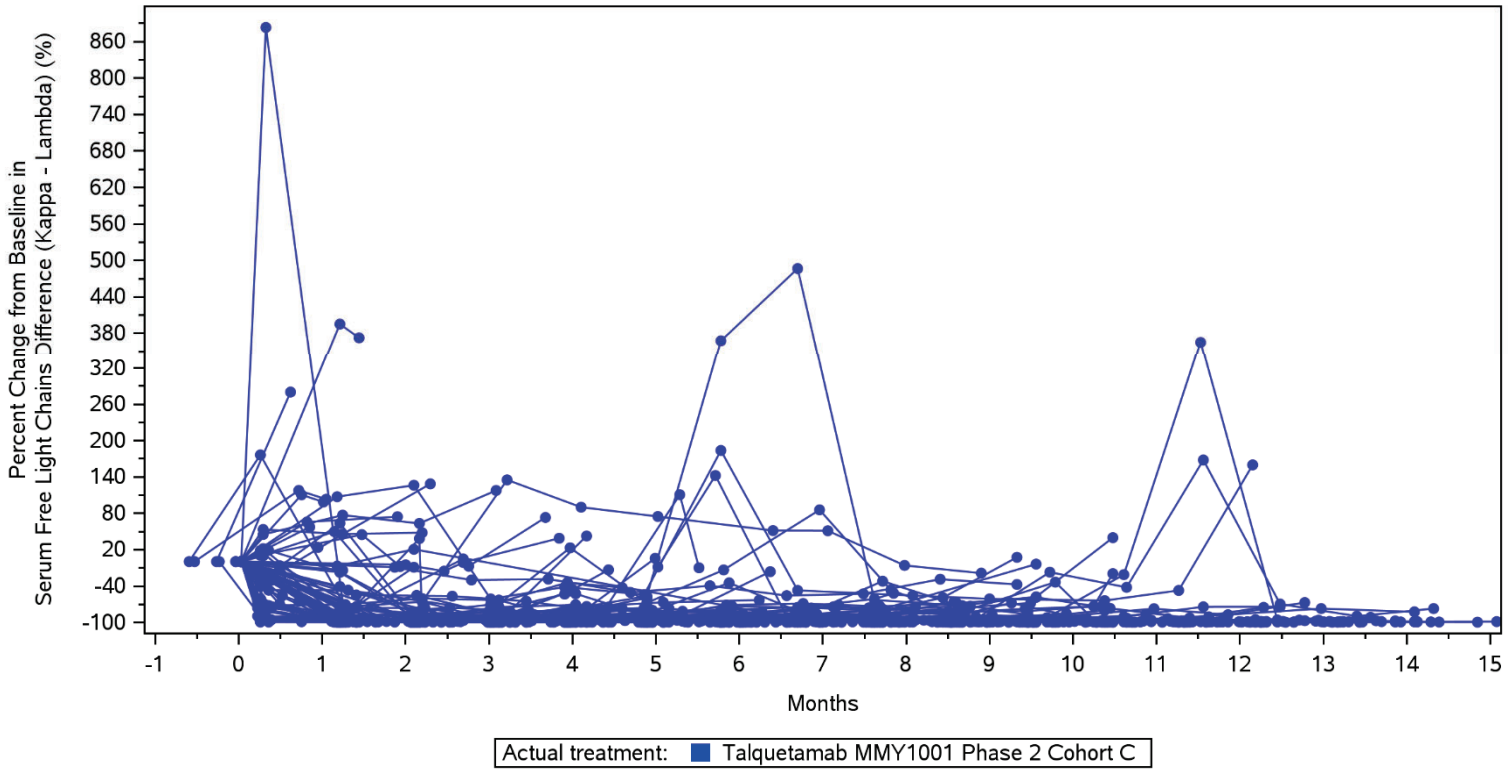
[q250120c002gefresp0011001p3c.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0011001p3c.sas] 23JAN2025, 05:10

図 2.5.4 付録-7 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の変化率の推移に関する spider plot
（MMY1001 試験，コホート C，2023 年 1 月 CCO）




Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value in Urine M-protein (N = 47)
Percent Change from Baseline in Urine M-protein (%)
460
420
380
340
300
260
220
180
140
100
60
20
-20
-60
-100
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Months
Actual treatment: Talquetamab MMY1001 Phase 2 Cohort C

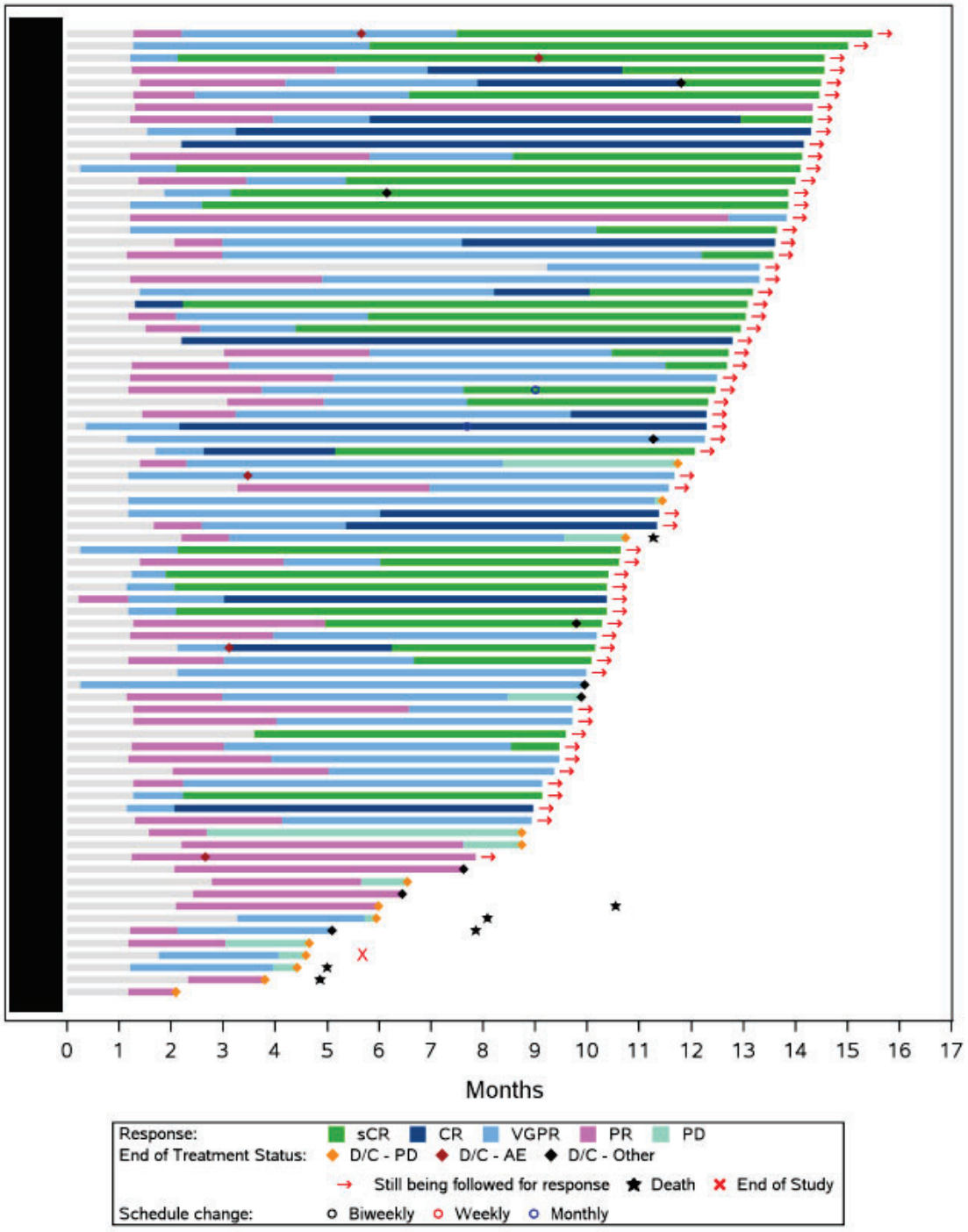
Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value in Serum Free Light Chains Difference (Kappa - Lambda) (N = 104)



Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 17 January 2023

[q250120c002gefresp0021001p3c.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0021001p3c.sas] 23JAN2025, 05:10

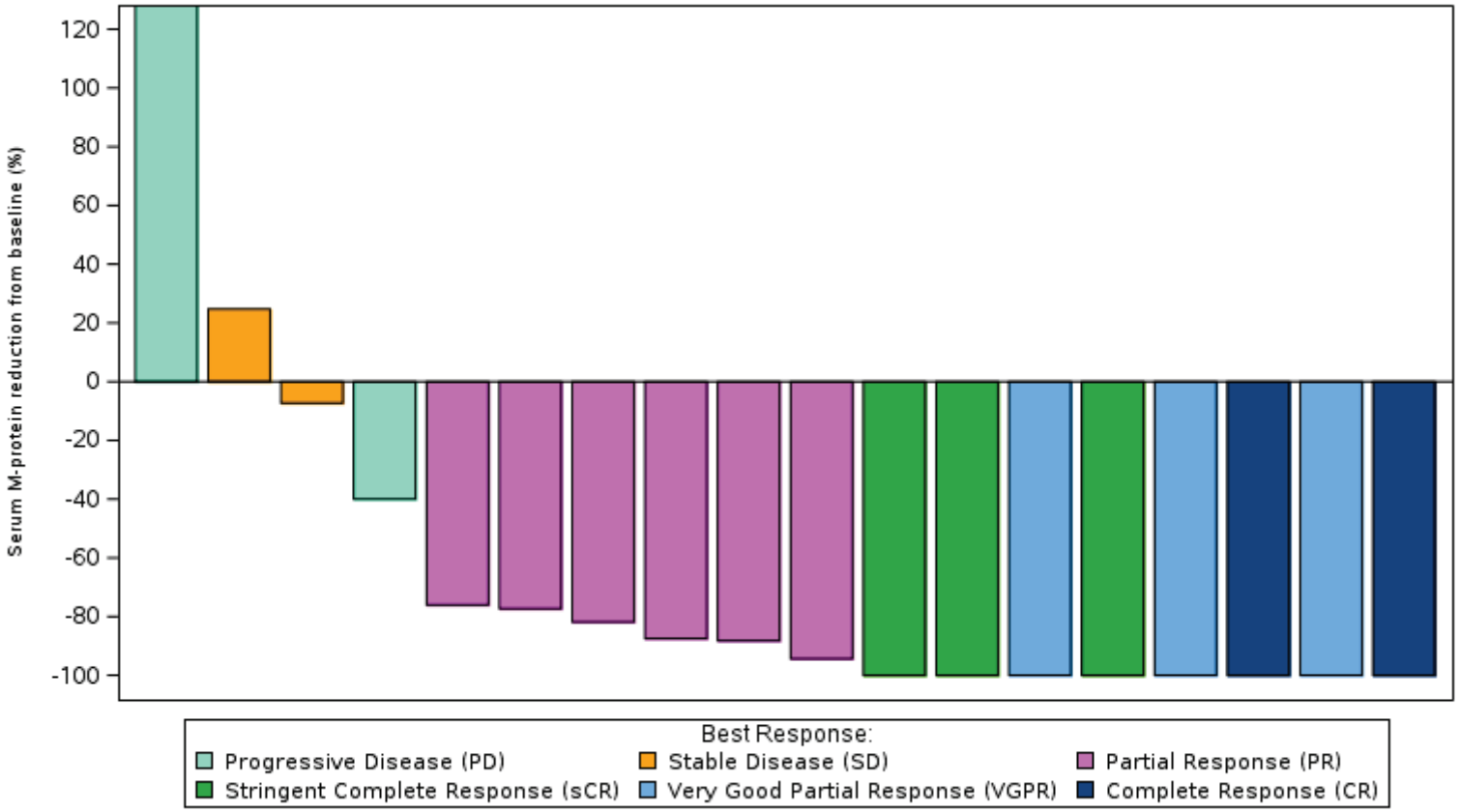
図 2.5.4 付録-8 本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）の swimmer plot（MMY1001 試験，コホート C，2023 年 1 月 CCO）



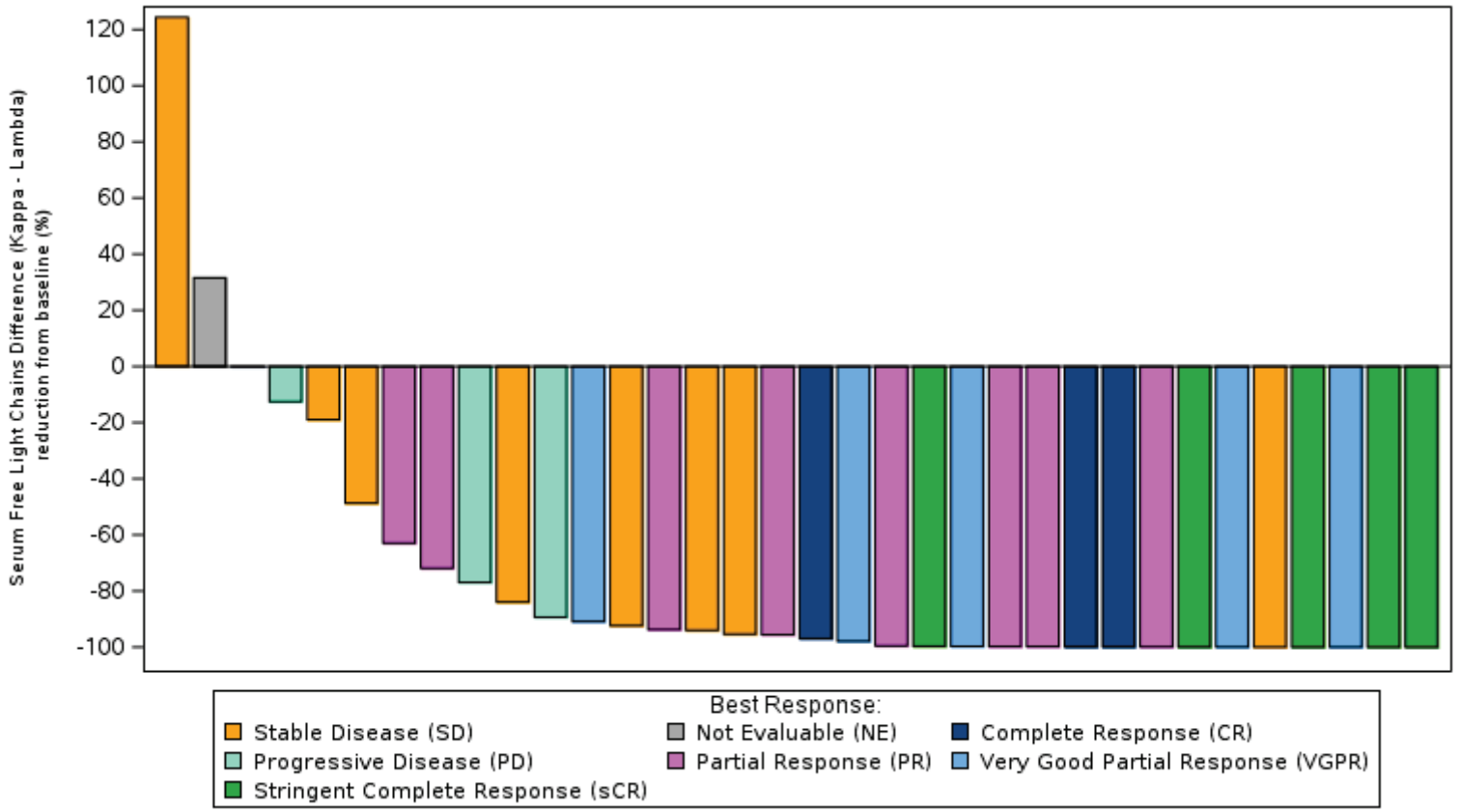
Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent response; VGPR = very good partial response; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Cut-off date: 17 January 2023

[q250120c002gefresp0031001p3c.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0031001p3c.sas]
12MAR2025, 22:04

図 2.5.4 付録-9 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot
（MMY1001 試験，コホート B，2022 年 5 月 CCO）



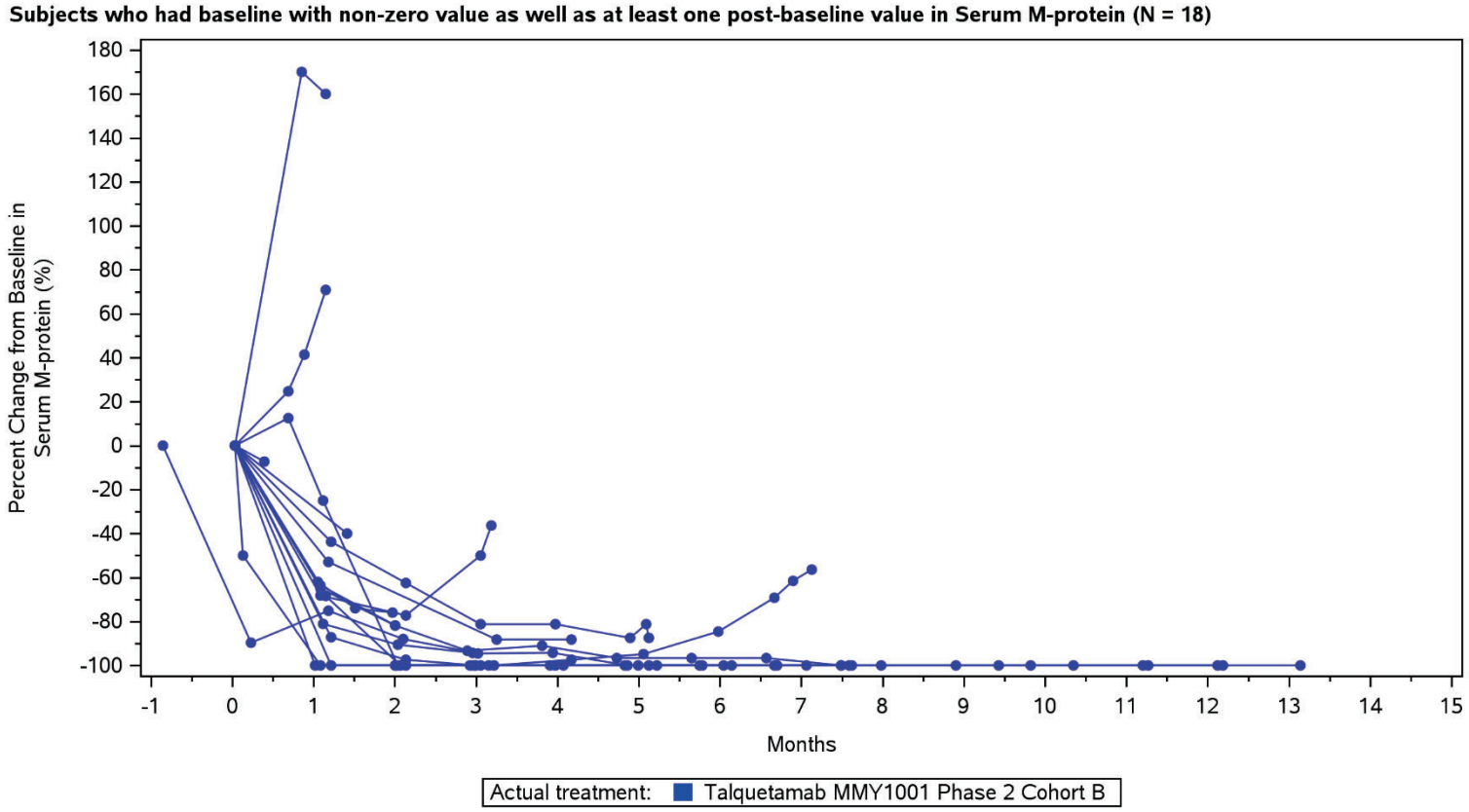
Confidential

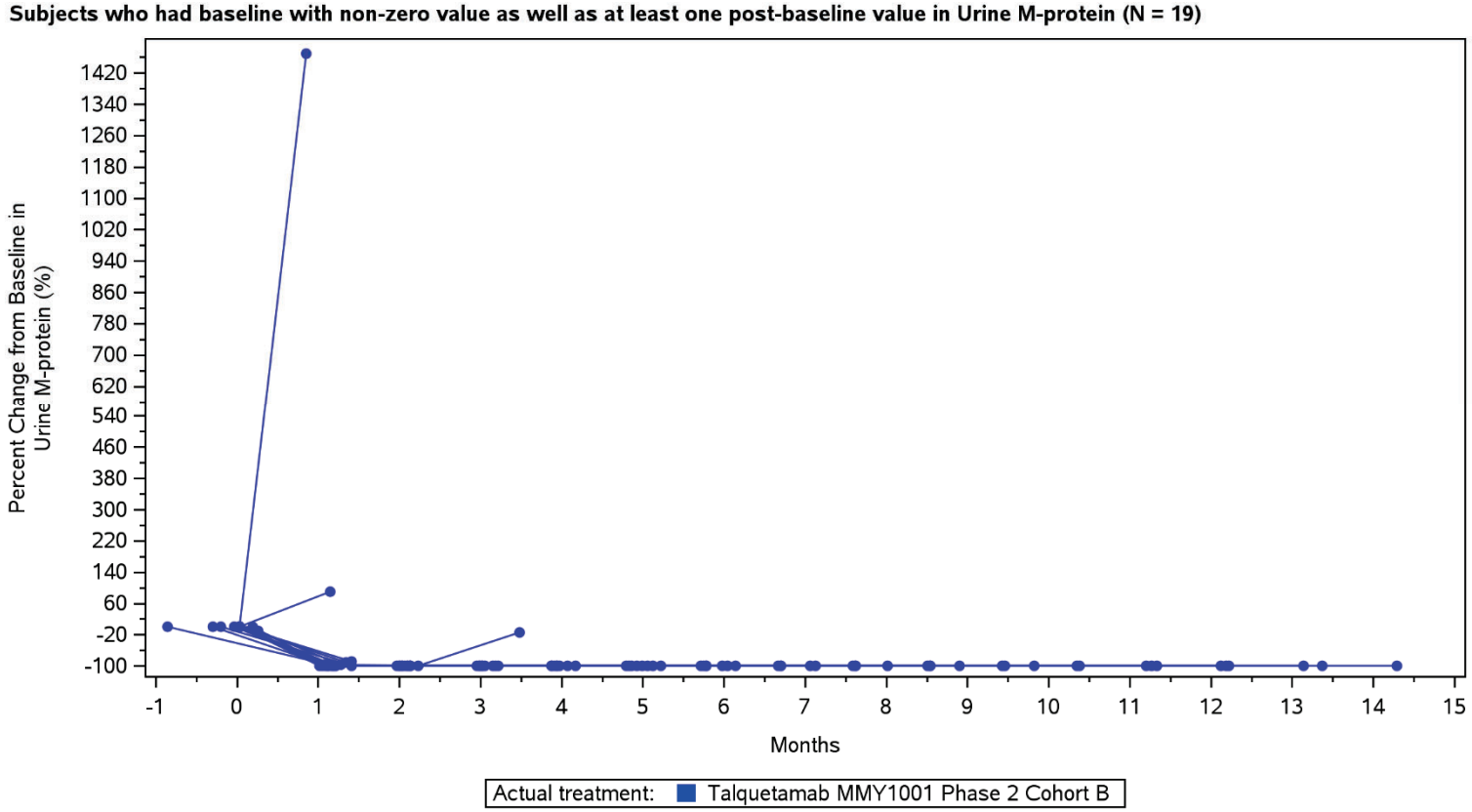


Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 16 May 2022

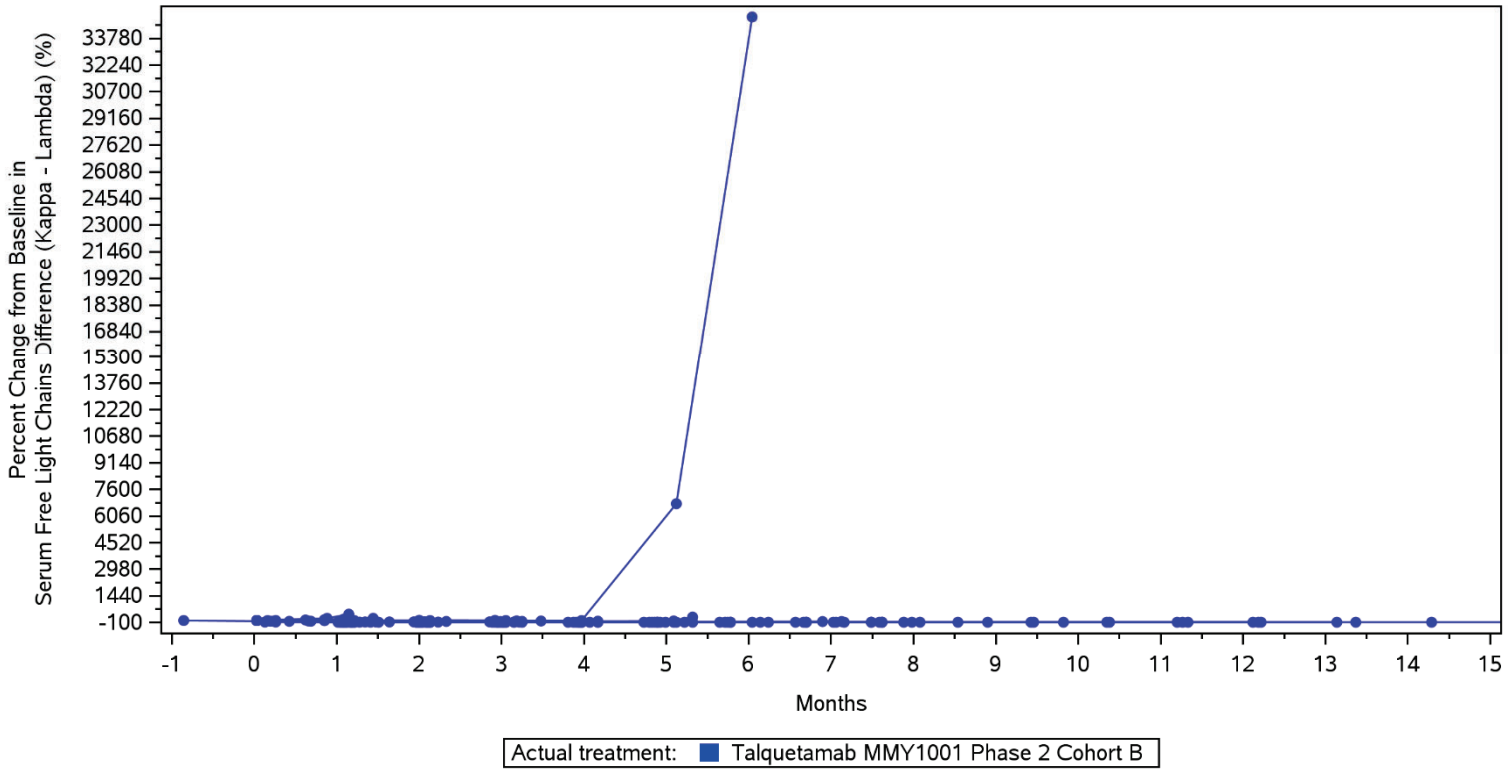
[q250120c002gefresp0011001p3b.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0011001p3b.sas] 23JAN2025, 05:10

図 2.5.4 付録-10 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の変化率の推移に関する spider plot
（MMY1001 試験，コホート B，2022 年 5 月 CCO）




Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value in Urine M-protein (N = 19)
Percent Change from Baseline in Urine M-protein (%)
1420
1340
1260
1180
1100
1020
940
860
780
700
620
540
460
380
300
220
140
60
-20
-100
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Months
Actual treatment:
Talquetamab MMY1001 Phase 2 Cohort B

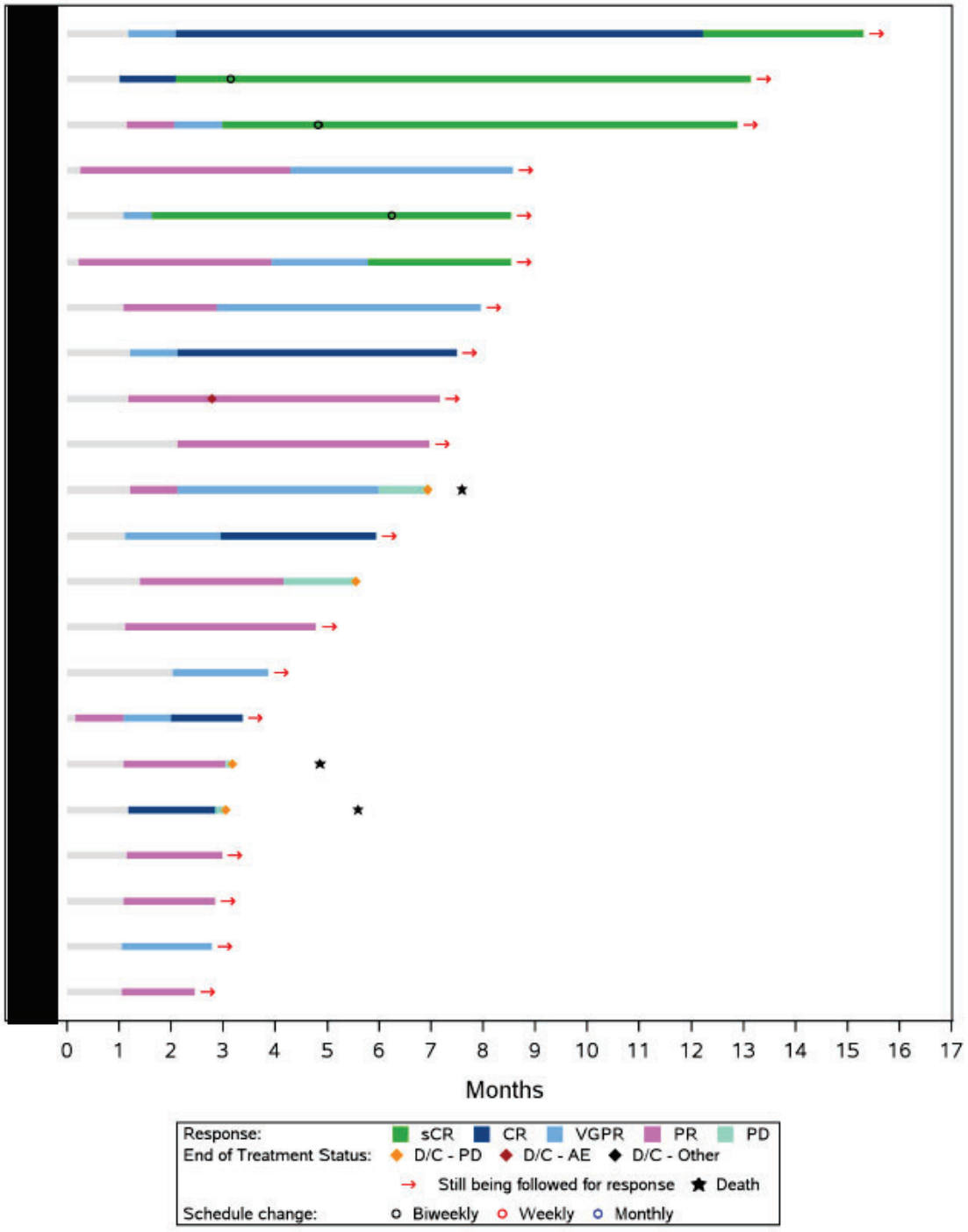
Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value in Serum Free Light Chains Difference (Kappa - Lambda) (N = 34)



Note: Subjects who had both baseline and post-baseline measurements were displayed.
Cut-off date: 16 May 2022

[q250120c002gefresp0021001p3b.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0021001p3b.sas] 23JAN2025, 05:10

図 2.5.4 付録-11 本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）の swimmer plot（MMY1001 試験，コホート B，2022 年 5 月 CCO）



Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent response; VGPR = very good partial response; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Cut-off date: 16 May 2022

[q250120c002gefresp0031001p3b.rtf] [jnj-64407564/mmy1001_p3/dbr_csr_japan/re_pmda_inquiry/q250120c002gefresp0031001p3b.sas] 12MAR2025, 22:04

2.5.5 安全性の概括評価

再発又は難治性の MM に対する本薬単剤療法の安全性は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象にした国際共同第 1/2 相試験である MMY1001 試験の結果に基づき評価した。日本人の安全性は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象にした国内第 1 相試験である MMY1003 試験の結果も含めて評価した。

2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法

【2.7.4.1.1.2】

MMY1001 試験で得られた本薬の RP2D（0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与）に関する安全性データを示す。安全性は，本薬を 1 回以上投与された被験者を対象に評価した。MMY1001 試験は複数の CCO で解析を実施し，海外で実施した第 1 相及び第 2 相（コホート A，B 及び C）の CCO は，主解析が 2022 年 5 月 16 日，追加解析が 2023 年 1 月 17 日であり，日本で実施した第 2 相（日本コホート）の CCO は 2024 年 5 月 6 日であった。海外で実施した第 1 相及び第 2 相では，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに本薬を初回投与された被験者を主解析及び追加解析の対象とした。本 2.5.5 項では，「0.4 mg/kg QW SC 投与」，「日本コホート」，「0.8 mg/kg Q2W SC 投与」及び「T 細胞リダイレクト療法治療歴あり」を，下記の解析対象集団ごとに示す。

0.4 mg/kg QW SC 投与，2022 年 5 月 CCO

- コホート A（n=122）：第 2 相で 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない被験者。
- 併合 RP2D（n=143）：第 1 相（n=21）又は第 2 相コホート A（n=122）のいずれかで 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない全ての被験者。

日本コホート（36 例），2024 年 5 月 CCO

- 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない日本人被験者。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO

- コホート C（n=109）：第 2 相で 0.8 mg/kg Q2W SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない被験者。
- 併合 RP2D（n=145）：第 1 相（n=36）又は第 2 相コホート C（n=109）のいずれかで 0.8 mg/kg Q2W SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法治療歴のない全ての被験者。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO

- コホート B（n=34）：第 2 相で 0.4 mg/kg QW SC 投与された，T 細胞リダイレクト療法歴を有する全ての被験者。
- 併合 RP2D（n=51）：0.4 mg/kg QW SC 投与［第 1 相（n=9）又は第 2 相コホート B（n=34）のいずれか］又は 0.8 mg/kg Q2W SC 投与［第 1 相（n=8）］された，T 細胞リダイレクト療法歴を有する被験者。

MMY1003 試験の安全性の結果は 2.5.5.4 に，MMY1001 試験第 1 相（用量漸増/用量拡大パート）の安全性の結果は 2.5.5.5 に示す。

2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 被験者背景及びベースラインの疾患特性

【2.7.4.1.2，2.7.4.1.3】

被験者の内訳を【2.5.4.4.1.1】に，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を【2.5.4.4.1.2】に，MM に対する前治療及び前治療に対する治療抵抗性を【2.5.4.4.1.3】に示す。追跡期間の中央値は以下のとおりであった。

- 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）：コホート A が 10.81 カ月，併合 RP2D が 11.04 カ月
- 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）：9.23 カ月
- 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）：コホート C が 12.29 カ月，併合 RP2D が 12.71 カ月
- T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）：コホート B が 6.97 カ月，併合 RP2D が 8.15 カ月

2.5.5.2.2 曝露の程度

【2.7.4.1.5】

2.5.5.2.2.1 曝露期間及び相対用量強度

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 7.129（0.03～12.65）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 8.0（1～14）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 63.1%，9 サイクル以上の被験者は 45.1%であった。相対用量強度（実際の投与量／処方用量）の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 98.38%（23.8%～106.8%），Cycle 2 以降で 86.06%（22.0 %～100.5%），Cycle 1 以降に投与された step-up 投与を含む全ての投与の相対用量強度の中央値（範囲）は 86.29%（24.7%～100.4%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 6.867（0.03～25.33）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は，8.0（1～30）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 62.2%，9 サイクル以上の被験者は 46.9%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 98.48%（23.8%～106.8%），Cycle 2 以降で 88.02%（22.0 %～100.5%）であった。Cycle 1 以降に投与された step-up 投与を含む全ての投与の相対用量強度の中央値（範囲）は 87.58%（24.7%～101.0%）であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 6.374（0.03～20.57）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 7.5（1～22）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 66.7%，9 サイクル以上の被験者は 44.4%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 94.28%（24.2%～107.8%），Cycle 2 以降で 88.11%（61.8%～101.5%）であっ

た。Cycle 1 以降に投与された step-up 投与を含む全ての投与の相対用量強度の中央値（範囲）は 87.24%（24.2%～101.2%）であった。

(3) 0.8 mg/kg QW SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 9.101（0.03～14.85）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 10.0（1～16）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 65.1%，9 サイクル以上の被験者は 57.8%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 99.63%（46.7%～111.1%），Cycle 2 以降で 91.92%（30.9%～108.8%）であった。Cycle 1 以降に投与された step-up 投与を含む全ての投与の相対用量強度の中央値（範囲）は 91.33%（38.0%～106.5%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 8.805（0.03～25.69）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 10.0（1～28）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 62.8%，9 サイクル以上の被験者は 53.1%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 99.88%（46.7%～111.1%），Cycle 2 以降で 93.63%（30.9%～108.8%）であった。Cycle 1 以降に投与された step-up 投与を含む全ての投与の相対用量強度の中央値（範囲）は 93.08%（38.0%～106.5%）であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 2.924（0.16～15.21）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 3.5（1～17）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 35.3%，9 サイクル以上の被験者は 20.6%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 85.99%（23.7%～107.5%），Cycle 2 以降で 73.76%（24.0%～99.7%）であった。Cycle 1 以降に投与された step-up 投与を含む全ての投与の相対用量強度の中央値（範囲）は 77.90%（23.7%～100.0%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 3.384（0.16～21.36）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 4.0（1～30）サイクルであった。投与サイクルが 6 サイクル以上の被験者の割合は 45.1%，9 サイクル以上の被験者は 25.5%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cycle 1 で 98.89%（23.7%～107.5%），Cycle 2 以降で 86.16%（24.0%～102.6%）であった。Cycle 1 以降に投与された step-up 投与を含む全ての投与の相対用量強度の中央値（範囲）は 86.14%（23.7%～102.4%）であった。

2.5.5.2.2.2 投与調節

必要に応じて，本薬の投与調節［減量（用量を減量又は投与間隔を延長）又は投与中断（サイクル内での投与延期又は投与スキップ）］及び投与サイクルの延期を実施した。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，減量した被験者は 15 例（12.3%）であり，理由は 15 例全例が有害事象であった。投与サイクルを延期した被験者は 53 例（43.4%）であり，理由は有害事象が 45 例（36.9%），その他の理由が 16 例（13.1%）であった。投与を中断した被験者は 78 例（63.9%）［投与延期 13 例（10.7%），投与スキップ 74 例（60.7%）］であった。投与中断の理

由は，有害事象が 69 例（56.6%）［投与延期 10 例（8.2%），投与スキップ 64 例（52.5%），以下同順］，その他の理由が 25 例（20.5%）［3 例（2.5%），25 例（20.5%）］であった。

併合 RP2D（143 例）では，減量した被験者は 22 例（15.4%）であり，理由は有害事象が 21 例（14.7%），奏効後の投与頻度の減少等のその他の理由が 3 例（2.1%）であった。投与サイクルを延期した被験者は 65 例（45.5%）であり，理由は有害事象が 55 例（38.5%），その他の理由が 23 例（16.1%）であった。投与を中断した被験者は 96 例（67.1%）［投与延期 18 例（12.6%），投与スキップ 90 例（62.9%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 85 例（59.4%）［投与延期 12 例（8.4%），投与スキップ 78 例（54.5%），以下同順］，その他の理由が 32 例（22.4%）［5 例（3.5%），31 例（21.7%）］であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）で減量した被験者はいなかった。投与サイクルを延期した被験者は 16 例（44.4%）であり，理由は有害事象が 13 例（36.1%），その他の理由が 3 例（8.3%）であった。投与を中断した被験者は 24 例（66.7%）［投与延期 7 例（19.4%），投与スキップ 20 例（55.6%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 22 例（61.1%）［投与延期 5 例（13.9%），投与スキップ 19 例（52.8%）］，その他の理由が 6 例（16.7%）［投与延期 2 例（5.6%），投与スキップ 4 例（11.1%）］であった。

(3) 0.8 mg/kg QW SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）で減量した被験者は 6 例（5.5%）であり，理由は有害事象が 5 例（4.6%），その他の理由が 1 例（0.9%）であった。投与サイクルを延期した被験者は 57 例（52.3%）であり，理由は有害事象が 42 例（38.5%），その他の理由が 22 例（20.2%）であった。投与を中断した被験者は 57 例（52.3%）［投与延期 20 例（18.3%），投与スキップ 47 例（43.1%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 47 例（43.1%）［投与延期 15 例（13.8%），投与スキップ 39 例（35.8%）］，その他の理由が 16 例（14.7%）［投与延期 5 例（4.6%），投与スキップ 11 例（10.1%）］であった。

併合 RP2D（145 例）で減量した被験者は 13 例（9.0%）であり，理由は有害事象が 12 例（8.3%），奏効後の投与頻度の減少等のその他の理由が 3 例（2.1%）であった。投与サイクルを延期した被験者は 75 例（51.7%）であり，理由は有害事象が 53 例（36.6%），その他の理由が 31 例（21.4%）であった。投与を中断した被験者は 77 例（53.1%）［投与延期 29 例（20.0%），投与スキップ 62 例（42.8%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 62 例（42.8%）［投与延期 23 例（15.9%），投与スキップ 49 例（33.8%）］，その他の理由が 25 例（17.2%）［投与延期 6 例（4.1%），投与スキップ 19 例（13.1%）］であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）で減量した被験者は 3 例（8.8%）であり，理由は全例が有害事象であった。投与サイクルを延期した被験者は 16 例（47.1%）であり，理由は有害事象が 15 例（44.1%），その他の理由が 4 例（11.8%）であった。投与を中断した被験者は 20 例（58.8%，全例が投与スキップ）であった。投与中断の理由は，有害事象が 17 例（50.0%），その他の理由が 5 例（14.7%）であった。

併合 RP2D（51 例）で減量した被験者は 5 例（9.8%）であり，理由は有害事象が 4 例（7.8%），その他の理由が 1 例（2.0%，奏効後の投与頻度の減少）であった。投与サイクルを延期した被験者は 25 例（49.0%）であり，理由は有害事象が 22 例（43.1%），その他の理由が 8 例（15.7%）であった。投与を中断した被験者は 29 例（56.9%）［投与延期 3 例（5.9%），投与スキップ 27 例（52.9%）］であった。投与中断の理由は，有害事象が 22 例（43.1%，全例が投与スキップ），その他の理由が 11 例（21.6%）［投与延期 3 例（5.9%），投与スキップ 9 例（17.6%）］であった。

2.5.5.3　有害事象

【2.7.4.2.1】

2.5.5.3.1　有害事象の概要

本薬単剤療法は，複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する良好な忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを示した。

2.5.5.3.1.1　0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）及び併合 RP2D（143 例）における有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 有害事象の概要

（MMY1001 試験，0.4 mg/kg QW SC 投与，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	21	122	143
Any TEAE	21 (100.0%)	122 (100.0%)	143 (100.0%)
Study drug-related[a]	21 (100.0%)	122 (100.0%)	143 (100.0%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	0	5 (4.1%)	5 (3.5%)
Grade 2	4 (19.0%)	25 (20.5%)	29 (20.3%)
Grade 3	8 (38.1%)	54 (44.3%)	62 (43.4%)
Grade 4	9 (42.9%)	33 (27.0%)	42 (29.4%)
Grade 5	0	5 (4.1%)	5 (3.5%)
Any serious TEAE	8 (38.1%)	67 (54.9%)	75 (52.4%)
Study drug-related[a]	3 (14.3%)	38 (31.1%)	41 (28.7%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	0	7 (5.7%)	7 (4.9%)
TEAE with outcome death[c]	0	5 (4.1%)	5 (3.5%)
Death due to COVID-19	0	1 (0.8%)	1 (0.7%)
COVID-19 TEAEs	4 (19.0%)	10 (8.2%)	14 (9.8%)
COVID-19 serious TEAEs	0	2 (1.6%)	2 (1.4%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] TEAEs related to study drug.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade for CRS by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE01RP2DCOHORTA.SAS]
20JUL2022, 12:10

2.5.5.3.1.2 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）における有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2 有害事象の概要（MMY1001 試験，日本コホート，2024 年 5 月 CCO）

	Japan Cohort
Analysis set: All Treated	36
Any TEAE	36 (100.0%)
Study drug-related[a]	36 (100.0%)
Maximum toxicity grade	
Grade 1	0
Grade 2	10 (27.8%)
Grade 3	13 (36.1%)
Grade 4	10 (27.8%)
Grade 5	3 (8.3%)
Any serious TEAE	14 (38.9%)
Study drug-related[a]	6 (16.7%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	1 (2.8%)
TEAE with outcome death[c]	3 (8.3%)
Death due to COVID-19	0
COVID-19 TEAEs	3 (8.3%)
COVID-19 serious TEAEs	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] TEAEs related to study drug.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2. Toxicity grade for CRS by ASTCT is presented in this table for Phase 2. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TSFAE01JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

2.5.5.3.1.3 0.8 mg/kg QW SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）及び併合 RP2D（145 例）における有害事象の概要を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3 有害事象の概要

（MMY1001 試験，0.8 mg/kg Q2W SC 投与，2023 年 1 月 CCO）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort C	Total
Analysis set: All Treated	36	109	145
Any TEAE	36 (100.0%)	109 (100.0%)	145 (100.0%)
Study drug-related[a]	35 (97.2%)	107 (98.2%)	142 (97.9%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	1 (2.8%)	0	1 (0.7%)
Grade 2	5 (13.9%)	26 (23.9%)	31 (21.4%)
Grade 3	14 (38.9%)	43 (39.4%)	57 (39.3%)
Grade 4	14 (38.9%)	36 (33.0%)	50 (34.5%)
Grade 5	2 (5.6%)	4 (3.7%)	6 (4.1%)
Any serious TEAE	12 (33.3%)	58 (53.2%)	70 (48.3%)
Study drug-related[a]	6 (16.7%)	30 (27.5%)	36 (24.8%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	2 (5.6%)	10 (9.2%)	12 (8.3%)
TEAE with outcome death[c]	2 (5.6%)	4 (3.7%)	6 (4.1%)
Death due to COVID-19	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
COVID-19 TEAEs	6 (16.7%)	32 (29.4%)	38 (26.2%)
COVID-19 serious TEAEs	0	7 (6.4%)	7 (4.8%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

[a] TEAEs related to study drug.

[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.

[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.

Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2 except for 1 subjects in Phase 1 who had one CRS event each, which could not be converted to ASTCT criteria and is therefore reported by Lee criteria. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.

Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TSFAE01RP2DCOHORTC.SAS]
15MAR2023, 14:05

2.5.5.3.1.4　T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）及び併合 RP2D（51 例）における有害事象の概要を表 2.5.5-4 に示す。

表 2.5.5-4 有害事象の概要

（MMY1001 試験，T 細胞リダイレクト療法治療歴あり，2022 年 5 月 CCO）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	
	Phase 1	Phase 2 Cohort B	Phase 1	Total
Analysis set: All Treated	9	34	8	51
Any TEAE	9 (100.0%)	34 (100.0%)	8 (100.0%)	51 (100.0%)
Study drug-related[a]	9 (100.0%)	34 (100.0%)	8 (100.0%)	51 (100.0%)
Maximum toxicity grade				
Grade 1	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Grade 2	0	7 (20.6%)	0	7 (13.7%)
Grade 3	2 (22.2%)	15 (44.1%)	5 (62.5%)	22 (43.1%)
Grade 4	7 (77.8%)	11 (32.4%)	3 (37.5%)	21 (41.2%)
Grade 5	0	0	0	0
Any serious TEAE	5 (55.6%)	17 (50.0%)	5 (62.5%)	27 (52.9%)
Study drug-related[a]	2 (22.2%)	9 (26.5%)	2 (25.0%)	13 (25.5%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	1 (11.1%)	2 (5.9%)	0	3 (5.9%)
TEAE with outcome death[c]	0	0	0	0
Death due to COVID-19	0	0	0	0
COVID-19 TEAEs	1 (11.1%)	4 (11.8%)	0	5 (9.8%)
COVID-19 serious TEAEs	1 (11.1%)	0	0	1 (2.0%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] TEAEs related to study drug.
[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2 except for 2 subjects in Phase 1 who had one CRS event each, which could not be converted to ASTCT criteria and are therefore reported by Lee criteria. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the All Treated Analysis Set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of talquetamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR/RE_CSR/TSFAE01COHORTB.SAS] 01AUG2022, 17:22

2.5.5.3.2　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.2.1　全ての有害事象

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（96 例，78.7%），味覚不全（55 例，45.1%），貧血（52 例，42.6%），体重減少（49 例，40.2%），発熱（46 例，37.7%），無力症（36 例，29.5%），好中球減少症（35 例，28.7%），皮膚剥脱，口内乾燥及び血小板減少症（各 30 例，24.6%），リンパ球減少症（29 例，23.8%），味覚消失，発疹，下痢及び嚥下障害（各 27 例，22.1%），爪の障害及び疲労（各 26 例，21.3%），皮膚乾燥（25 例，20.5%）であった。

併合 RP2D（143 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（27 例，75.0%），味覚不全（23 例，63.9%），発熱（17 例，47.2%），リンパ球減少症（16 例，44.4%），好中球減少症（14 例，38.9%），皮膚乾燥（12 例，33.3%），そう痒症，皮膚剥脱，貧血及びＣ－反応性蛋白増加（各 10 例，27.8%），血小板減少症（9 例，25.0%），発疹，悪心及び体重減少（各 8 例，22.2%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（79 例，72.5%），味覚不全（50 例，45.9%），貧血（48 例，44.0%），体重減少（43 例，39.4%），皮膚剥脱（41 例，37.6%），口内乾燥及び血小板減少症（各 36 例，33.0%），皮膚乾燥及び発熱（各 32 例，29.4%），下痢（31 例，28.4%），COVID-19（29 例，26.6%），味覚消失及び疲労（各 28 例，25.7%），好中球減少症（27 例，24.8%），食欲減退（26 例，23.9%），リンパ球減少症（25 例，22.9%），嚥下障害（24 例，22.0%），そう痒症（23 例，21.1%），爪の障害，低カリウム血症及び咳嗽（各 22 例，20.2%）であった。

併合 RP2D（145 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（27 例，79.4%），味覚不全（21 例，61.8%），口内乾燥（17 例，50.0%），皮膚剥脱（16 例，47.1%），好中球減少症（14 例，41.2%），貧血，血小板減少症及び疲労（各 12 例，35.3%），皮膚乾燥（11 例，32.4%），便秘及び体重減少（各 10 例，29.4%），そう痒症（9 例，26.5%），爪の障害及び咳嗽（各 8 例，23.5%），白血球減少症，発熱及び食欲減退（各 7 例，20.6%）であった。

併合 RP2D（51 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。

2.5.5.3.2.2 本薬と関連性がある有害事象

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（96 例，78.7%），味覚不全（53 例，43.4%），体重減少（44 例，36.1%），発熱（35 例，28.7%），皮膚剥脱及び貧血（各 30 例，24.6%），好中球減少症（28 例，23.0%），無力症（27 例，22.1%），爪の障害及び口内乾燥（各 26 例，21.3%），味覚消失（25 例，20.5%）であった。

併合 RP2D（143 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（27 例，75.0%），味覚不全（23 例，63.9%），リンパ球減少症（15 例，41.7%），好中球減少症（12 例，33.3%），発熱（11 例，30.6%），そう痒症及び皮膚剥脱（各 10 例，27.8%），皮膚乾燥（9 例，25.0%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，本薬と関連性がある有害事象は 107 例（98.2%）に認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（79 例，72.5%），味覚不全（49 例，45.0%），皮膚剥脱（40 例，36.7%），体重減少（37 例，33.9%），口内乾燥（34 例，31.2%），皮膚乾燥及び貧血（各 31 例，28.4%），味覚消失（27 例，24.8%），リンパ球減少症及び食欲減退（各 25 例，22.9%），血小板減少症（24 例，22.0%），疲労（22 例，20.2%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，本薬と関連性がある有害事象は 142 例（97.9%）に認められた。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった本薬と関連性がある有害事象は，CRS（27 例，79.4%），味覚不全（21 例，61.8%），口内乾燥（16 例，47.1%），皮膚剥脱（15 例，44.1%），好中球減少症（12 例，35.3%），皮膚乾燥（11 例，32.4%），血小板減少症及び疲労（各 10 例，29.4%），体重減少（9 例，26.5%），そう痒症及び爪の障害（各 8 例，23.5%），白血球減少症（7 例，20.6%）であった。

併合 RP2D（51 例）の全例（100.0%）に本薬と関連性がある有害事象が認められた。

2.5.5.3.2.3 Grade 3 又は 4 の有害事象

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 92 例（75.4%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，貧血（38 例，31.1%），好中球減少症（32 例，26.2%），リンパ球減少症（26 例，21.3%），血小板減少症（25 例，20.5%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 109 例（76.2%）に認められた。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 26 例（72.2%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，リンパ球減少症（16 例，44.4%），好中球減少症（10 例，27.8%），貧血（8 例，22.2%），血小板減少症（7 例，19.4%），リパーゼ増加及び低カリウム血症（各 4 例，11%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 83 例（76.1%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，貧血（30 例，27.5%），血小板減少症（23 例，21.1%），リンパ球減少症（22 例，20.2%），好中球減少症（21 例，19.3%），白血球減少症（11 例，10.1%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 113 例（77.9%）に認められた。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 26 例（76.5%）に認められた。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（14 例，41.2%），血小板減

少症（10 例，29.4%），貧血（8 例，23.5%），リンパ球減少症（5 例，14.7%），白血球減少症（4 例，11.8%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 43 例（84.3%）に認められた。

2.5.5.3.3 死亡

2.5.5.3.3.1 死亡

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，本薬の投与開始から CCO までに死亡した被験者は 28 例（23.0%）であった。本薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 8 例（6.6%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（3.3%，いずれも本薬と関連性なし，1 例は COVID-19 関連），疾患進行が 4 例（3.3%）であった。本薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者は 7 例（5.7%）であり，死亡の主因の内訳は，疾患進行が 4 例（3.3%），有害事象が 3 例（2.5%，いずれも本薬と関連性なし）であった。

併合 RP2D（143 例）では，本薬の投与開始から CCO までに死亡した被験者は 30 例（21.0%）であった。本薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 9 例（6.3%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（2.8%，いずれも本薬と関連性なし，1 例は COVID-19 関連），疾患進行が 4 例（2.8%），その他が 1 例（0.7%，不明）であった。本薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者は 8 例（5.6%）であり，死亡の主因の内訳は，疾患進行が 4 例（2.8%），有害事象が 3 例（2.1%，いずれも本薬と関連性なし），その他が 1 例（0.7%）であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，本薬の投与開始から CCO までに死亡した被験者は 7 例（19.4%）であった。本薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 3 例（8.3%）であり，死亡の主因はいずれも有害事象（1 例のみ本薬と関連性あり，COVID-19 関連はなし）であった。本薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者は 2 例（5.6%）であり，死亡の主因はいずれも本薬と関連性がない有害事象であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，本薬の投与開始から CCO までに死亡した被験者は 21 例（19.3%）であった。本薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 8 例（7.3%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 3 例（2.8%，いずれも本薬と関連性なし，1 例は COVID-19 関連），疾患進行が 5 例（4.6%）であった。本薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者は 7 例（6.4%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（3.7%，いずれも本薬と関連性なし，1 例は COVID-19 関連），疾患進行が 3 例（2.8%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，本薬の投与開始から CCO までに死亡した被験者は 33 例（22.8%）であった。本薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 9 例（6.2%）であり，死亡の主因の内訳は，疾患進行が 5 例（3.4%），有害事象が 4 例（2.8%，いずれも本薬と関連性なし，1 例は COVID-19 関連）であった。本薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者は 8 例

（5.5%）であり，死亡の主因の内訳は，有害事象が 4 例（2.8%，いずれも本薬と関連性なし，1 例は COVID-19 関連），疾患進行が 4 例（2.8%）であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，本薬の投与開始から CCO までに死亡した被験者は 7 例（20.6%）であった。本薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 1 例（2.9%）であり，死亡の主因は疾患進行であった。本薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者は 1 例（2.9%）であり，死亡の主因は疾患進行であった。

併合 RP2D（51 例）では，本薬の投与開始から CCO までに死亡した被験者は 16 例（31.4%）であった。本薬の投与開始から最終投与後 30 日以内に死亡した被験者及び本薬の初回投与後 60 日以内に死亡した被験者は，コホート B と同じであった。

2.5.5.3.3.2 死亡に至った有害事象

本項では，死亡に至った有害事象を死亡の主因別に示す。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，死亡に至った有害事象は 5 例（4.1%）に認められ，併合 RP2D（143 例）で認められた死亡に至った有害事象は，コホート A と同じであった（5 例，3.5%）。いずれも本薬と関連性はなしと判断された。死亡の主因別の死亡に至った有害事象（当該被験者の IRC 評価による最良効果）を以下に示す。いずれも本薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった。

- 死亡の主因が疾患進行の事象：全身健康状態悪化（SD）
- 死亡の主因が有害事象の事象：COVID-19 肺炎（CR），敗血症性ショック（SD），肺塞栓症（ベースライン後の疾患評価なし），真菌性敗血症（ベースライン後の疾患評価なし）

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，死亡に至った有害事象は 3 例（8.3%）に認められた。Grade 5 の肺炎と間質性肺疾患が同一症例で認められ，肺炎のみ本薬と関連性ありと判断された。死亡の主因別の死亡に至った有害事象（当該被験者の IRC 評価による最良効果）を以下に示す。呼吸不全 2 例は本薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった。

- 死亡の主因が有害事象の事象：呼吸不全（2 例，ベースライン後の疾患評価なし），肺炎及び間質性肺疾患（sCR）

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では死亡に至った有害事象は 4 例（3.7%），併合 RP2D（145 例）では 6 例（4.1%）に認められた。いずれも本薬との関連性はなしと判断された。死亡の主因別の死亡に至った有害事象（当該被験者の IRC 評価による最良効果）を以下に示す。呼吸不全を除き，いずれも本薬の最終投与後 30 日以内の死亡であった。

- 死亡の主因が疾患進行の事象：呼吸不全（SD，第 1 相），全身健康状態悪化（PD）

・ 死亡の主因が有害事象の事象：脳底動脈閉塞（SD，第 1 相），急性呼吸不全（ベースライン後の疾患評価なし），感染（ベースライン後の疾患評価なし），COVID-19 肺炎（ベースライン後の疾患評価なし）

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B 及び併合 RP2D では，死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

2.5.5.3.4.1 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，重篤な有害事象は 67 例（54.9%）に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は，CRS（23 例，18.9%），発熱（8 例，6.6%）及び ICANS（5 例，4.1%），肺炎（4 例，3.3%）であった。併合 RP2D（143 例）では，重篤な有害事象は 75 例（52.4%）に認められた。

2.5.5.3.4.2 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，重篤な有害事象は 14 例（38.9%）に認められた。2 例以上（5%超）に認められた重篤な有害事象は，発熱（3 例，8.3%），呼吸不全，肺炎，CRS，食欲減退及び背部痛（2 例，5.6%）であった。

2.5.5.3.4.3 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，重篤な有害事象は 58 例（53.2%）に認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は，CRS（13 例，11.9%），発熱（6 例，5.5%），COVID 19（5 例，4.6%）及び ICANS（4 例，3.7%）であった。併合 RP2D（145 例）では，重篤な有害事象は 70 例（48.3%）に認められた。

2.5.5.3.4.4 T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，重篤な有害事象は 17 例（50.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，CRS（5 例，14.7%），肺炎（2 例，5.9%）であった。併合 RP2D（51 例）では，重篤な有害事象は 27 例（52.9%）に認められた。

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1 減量，投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象

減量は用量を減量又は投与間隔の延長と定義した。投与調節は，減量，サイクル内での投与延期又は投与スキップと定義した。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，減量に至った有害事象は 15 例（12.3%）に認められた。発現割合が 2%以上であった減量に至った有害事象は，体重減少（5 例，4.1%）であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 83 例（68.0%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は，CRS（17 例，13.9%），発熱（13 例，10.7%），上気道感染（10 例，8.2%），COVID-19（8 例，6.6%），無力症（7 例，5.7%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，減量に至った有害事象は 21 例（14.7%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 101 例（70.6%）に認められた。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，減量に至った有害事象は認められなかった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 23 例（63.9%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は，CRS，C-反応性蛋白増加（各 6 例，16.7%），COVID-19，インフルエンザ，発熱及び倦怠感（各 3 例，8.3%），上咽頭炎，上気道感染及び肺炎（各 2 例，5.6%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，減量に至った有害事象は 5 例（4.6%）に認められた。発現割合が 2%以上であった減量に至った有害事象は認められなかった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 64 例（58.7%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は，COVID 19（21 例，19.3%），CRS（17 例，15.6%），発熱（9 例，8.3%），上気道感染（6 例，5.5%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，減量に至った有害事象は 12 例（8.3%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 83 例（57.2%）に認められた。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，減量に至った有害事象は 3 例（8.8%）に認められた。発現割合が 2 例以上であった減量に至った有害事象は，体重減少（2 例，5.9%）であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 20 例（58.8%）に認められた。発現割合が 5%以上であった投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は，好中球減少症（6 例，17.6%），COVID 19（4 例，11.8%），血小板減少症（3 例，8.8%），味覚不全（3 例，8.8%），口内炎（3 例，8.8%），気道感染（2 例，5.9%），発熱（2 例，5.9%），口内乾燥（2 例，5.9%），CRS（2 例，5.9%），体重減少（2 例，5.9%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，減量に至った有害事象は 4 例（7.8%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 29 例（56.9%）に認められた。

2.5.5.3.5.2 投与中止に至った有害事象

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，投与中止に至った有害事象は 7 例（5.7%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，ICANS（2 例，1.6%）であった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 6 例（4.9%）に認められた。

併合 RP2D（143 例）で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は，コホート A と同じであった（7 例，4.9%）。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（2.8%）に認められ，Grade 3 のブドウ球菌性敗血症であった。本薬との関連性はなしと判断された。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，投与中止に至った有害事象は 10 例（9.2%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，味覚不全（2 例，1.8%）であった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 7 例（6.4%）に認められた。

併合 RP2D（145 例）では，投与中止に至った有害事象は 12 例（8.3%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，味覚不全（2 例，1.4%）のみであった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 7 例（4.8%）に認められた。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，投与中止に至った有害事象は 2 例（5.9%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 2 例（5.9%）に認められた。

併合 RP2D（51 例）では，投与中止に至った有害事象は 3 例（5.9%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 2 例（3.9%）に認められた

2.5.5.3.6 特に注目すべき有害事象

本薬の作用機序，特に T 細胞の活性化に基づき，CRS 及び「神経系有害事象」を特に注目すべき有害事象として評価した。生命を脅かす可能性がある CRS の合併症には，心機能障害，急性呼吸窮迫症候群，神経毒性，腎不全，肝不全及び播種性血管内凝固があると考えられる（Lee 2014）。CRS の発現までの時間は，第 1 相では収集しなかった。ICANS の臨床徴候及び症状には，錯乱状態，意識レベルの低下，失見当識，傾眠，嗜眠などがあるが，これらに限定されない（Lee 2019）。

2.5.5.3.6.1 CRS

本試験では，CRS のリスクを軽減するために，前投薬（コルチコステロイド，抗ヒスタミン薬及び解熱薬）を実施した。CRS が発現した際は，発熱の初期徴候が認められた時点で被験者を入院させることとし，CRS の重症度や臨床症状に応じて，トシリズマブ，サイトカインを標的とするその他のモノクローナル抗体，又はコルチコステロイドの投与，若しくはその他の支持療法（解熱薬，輸液，昇圧薬，酸素補給等）の実施を推奨した。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，CRS が 96 例（78.7%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 75 例（61.5%），Grade 2 が 18 例（14.8%），Grade 3 が 3 例（2.5%）であった。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 89 例（73.0%）であった。支持療法として，トシリズマブが投与された被験者は 37 例（30.3%），コルチコステロイドが投与された被験者は 5 例（4.1%）であり，アセトアミノフェンが投与された被験者は 68 例（55.7%）であった。トシリズマブを複数回投与された被験者は 5 例（4.1%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 3 例（2.5%）であった。トシリズマブは，Grade 1 の CRS を発現した被験者よりも Grade 2 又は 3 の CRS を発現した被験者で高頻度に使用された。CRS に対しトシリズマブ及びコルチコステロイドを併用し

た被験者は 3 例（2.5%）であり，全ての CRS イベントのうちの 3.0%（5/165 件）で併用された。トシリズマブを投与した CRS イベントのうち，再発が認められた CRS イベントは 30.4%（14/46 件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかった CRS イベントでは 46.2%（55/119 件）であった。初回の CRS は，大部分が step-up 投与中（step-up 投与 1：30.3%，step-up 投与 2：40.2%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：4.9%）に認められた。CRS が複数回認められた被験者は 41 例（33.6%）であり，5 例（4.1%）で重症度の悪化が認められた。重症度の悪化は step-up 投与中又は Cycle 1 で発現した CRS で認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルで CRS の重症度の悪化は認められなかった。CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 25.92（1.3～165.0）時間であり，CRS の 92.2%は直近の本薬投与から 48 時間以内に発現し，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 14.50（0.5～221.6）時間であった。ASTCT コンセンサスの CRS の定義と一致して，CRS が認められた全ての被験者に CRS の症状として発熱が認められた。発現割合が 5%以上であったその他の CRS の症状は，低血圧（16 例，13.1%），低酸素症（11 例，9.0%）及び悪寒（10 例，8.2%）であった。ほとんどの CRS の症状の最悪 Grade は Grade 1 又は 2 であった。CRS の症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象が認められた被験者は 1 例（0.8%，頭痛）であり，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3 の CRS の症状は，発熱（7 例，5.7%）及び低血圧（4 例，3.3%）であった。Grade 4 又は 5 の CRS の症状は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，CRS が 113 例（79.%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 3 の CRS が 3 例（2.1%）に認められた。Grade 4 又は 5 の CRS は認められなかった。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 106 例（74.1%）であった。支持療法として，トシリズマブが投与された被験者は 50 例（35.0%），コルチコステロイドが投与された被験者は 5 例（3.5%）であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，CRS が 27 例（75.0%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 21 例（58.3%），Grade 2 が 6 例（16.7%）であった。Grade 3 以上の CRS は認められなかった。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 26 例（72.2%）であった。支持療法としてトシリズマブが投与された被験者は 22 例（61.1%），コルチコステロイドが投与された被験者は 2 例（5.6%）であり，アセトアミノフェンが投与された被験者は 16 例（44.4%）であった。トシリズマブを複数回投与された被験者は 6 例（16.7%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 2 例（5.6%）であった。トシリズマブは，Grade 1 の CRS を発現した被験者よりも Grade 2 の CRS を発現した被験者で高頻度に使用された。CRS に対しトシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 2 例（5.6%）であり，全ての CRS イベントのうちの 4.7%（2/43 件）で併用された。トシリズマブを投与した CRS イベントのうち，再発が認められた CRS イベントは 28.6%（8/28 件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかった CRS イベントでは 53.3%（8/15 件）であった。初回の CRS は，大部分が step-up 投与中（step-up 投与 1：38.9%，step-up 投与 2：36.1%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：27.8%）に認められた。CRS が複数回認められた被験者は 13 例（36.1%）であり，2 例（5.6%）で重症度の悪化が認められた。重症度の

悪化は Cycle 1 又は Cycle 2 で発現した CRS で認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルで CRS の重症度の悪化は認められなかった。CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 30.500（16.00～72.62）時間であり，CRS の 88.4%は直近の本薬投与から 48 時間以内に発現し，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 12.5000（1.00～112.58）時間であった。CRS の症状は 27 例（75.0%）に認められた。発現割合が 5%以上であった CRS の症状は，発熱（27 例，75.0%），低血圧（4 例，11.0%），低酸素症（2 例，5.6%）であった。CRS の症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象は 1 例（2.8%，頭痛）に認められ，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3 の CRS の症状は高アミラーゼ血症（1 例，2.8%）であった。Grade 4 又は 5 の CRS の症状は認められなかった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，CRS が 79 例（72.5%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 61 例（56.0%），Grade 2 が 17 例（15.6%），Grade 3 が 1 例（0.9%）であった。本薬の投与中止に至った CRS は 1 例（0.9%，Grade 1）に認められた。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 74 例（67.9%）であった。支持療法として，トシリズマブが投与された被験者は 36 例（33.0%），コルチコステロイドが投与された被験者は 3 例（2.8%）であり，アセトアミノフェンが投与された被験者は 60 例（55.0%）であった。トシリズマブを複数回投与された被験者は 2 例（1.8%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 2 例（1.8%）であった。トシリズマブは，Grade 1 の CRS を発現した被験者よりも Grade 2 又は 3 の CRS を発現した被験者で高頻度に使用された。CRS に対しトシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 3 例（2.8%）であり，全ての CRS イベントのうちの 2.0%（3/147 件）で併用された。トシリズマブを投与した CRS イベントのうち，再発が認められた CRS イベントは 26.2%（11/42 件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかった CRS イベントでは 54.3%（57/105 件）であった。初回の CRS は，大部分が step-up 投与中（step-up 投与 1：23.9%，step-up 投与 2：29.4%，step-up 投与 3：12.8%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：2.8%）に認められた。CRS が複数回認められた被験者は 39 例（35.8%）であり，5 例（4.6%）で重症度の悪化が認められた。重症度の悪化は step-up 投与中又は Cycle 1 に発現した CRS で認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルで CRS の重症度の悪化は認められなかった。CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 28.01（0.1～333.4）時間であり，CRS の 90.0%は直近の本薬投与から 48 時間以内に発現し，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 17.98（0.0～621.8）時間であった。CRS が認められたほとんどの被験者（78/79 例）に CRS の症状として発熱が認められた。発現割合が 5%以上であったその他の CRS の症状は，悪寒（14 例，12.8%），低血圧（13 例，11.9%），低酸素症（7 例，6.4%）及び頻脈（6 例，5.5%）であった。ほとんどの CRS の症状の最悪 Grade は Grade 1 又は 2 であった。CRS の症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象が認められた被験者は 2 例（1.8%，頭痛）であり，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3 の CRS の症状は，発熱，低血圧，洞性頻脈，低酸素症，呼吸困難，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，凝血異常及び肝炎（各 1 例，0.9%）であり，Grade 4 の CRS の症状は，低血圧及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例，0.9%）であった。Grade 5 の CRS の症状は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，CRS（全 Grade）が 108 例（74.5%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 3 が 1 例（0.7%）に認められ，Grade 4 又は 5 の CRS は認められなかった。本薬の投与中止に至った CRS が 1 例（0.7%，Grade 1）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 103 例（71.0%）であった。支持療法として，トシリズマブが投与された被験者は 55 例（37.9%），コルチコステロイドが投与された被験者は 5 例（3.4%）であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，CRS が 27 例（79.4%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 1 が 19 例（55.9%），Grade 2 が 8 例（23.5%）であった。本薬の投与中止に至った CRS 認められなかった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 27 例（79.4%）であった。支持療法として，トシリズマブが投与された被験者は 14 例（41.2%），コルチコステロイドが投与された被験者は 6 例（17.6%）であり，アセトアミノフェンが投与された被験者は 24 例（70.6%）であった。トシリズマブを複数回投与された被験者は 3 例（8.8%），1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者はいなかった。トシリズマブは，Grade 1 の CRS を発現した被験者よりも Grade 2 又は 3 の CRS を発現した被験者で高頻度に使用された。CRS に対しトシリズマブ及びコルチコステロイドを併用した被験者は 2 例（5.9%）であり，全ての CRS のうちの 5.4%（2/37 件）で併用された。トシリズマブを投与した CRS イベントのうち，再発が認められた CRS イベントは 23.5%（4/17 件）であったのに対し，トシリズマブを投与しなかった CRS イベントでは 30.0%（6/20 件）であった。初回の CRS は，大部分が step-up 投与中又は初回投与サイクルに認められた（step-up 投与 1，step-up 投与 2，Cycle 1 Day 1 で各 26.5%）。CRS が複数回認められた被験者は 8 例（23.5%）であり，2 例（5.9%）で重症度の悪化が認められた。重症度の悪化は step-up 投与中又は Cycle 1 に発現した CRS に認められ，その後各事象は消失した。以降のサイクルで CRS の重症度の悪化は認められなかった。CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 26.13（4.9～97.2）時間であり，CRS の 91.5%は直近の本薬投与から 48 時間以内に発現し，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 20.58（0.9～71.5）時間であった。CRS が認められた全ての被験者に発熱の症状が認められた。発現割合が 5%以上であったその他の CRS の症状は，悪寒及び低血圧（各 6 例，17.6%），頻脈（3 例，8.8%），低酸素症及び頭痛（各 2 例，5.9%）であった。ほとんどの CRS の症状の最悪 Grade は Grade 1 又は 2 であった。CRS の症状として，SOC「神経系障害」に該当する事象が認められた被験者は 2 例（5.9%，頭痛）であり，SOC「精神障害」の事象は認められなかった。Grade 3 以上の CRS は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，CRS が 39 例（76.5%）に認められた。ASTCT コンセンサスに基づく最悪 Grade は Grade 3 以上の CRS は 1 例（2.0%，Grade 3）に認められた。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 39 例（76.5%）であった。支持療法として，トシリズマブが投与された被験者は 25 例（49.0%），コルチコステロイドが投与された被験者は 8 例（15.7%）であった。

2.5.5.3.6.2 「神経系有害事象」及び「神経毒性」

本薬の神経学的安全性プロファイルを多面的に評価した。「神経系有害事象」は本薬との関連性を問わない SOC が「神経系障害」及び「精神障害」に分類される事象と定義した。また，

「神経系有害事象」のうち，「口腔毒性」（味覚不全，味覚消失，味覚減退及び味覚障害）以外の事象で治験担当医師により本薬との関連性があると判断された有害事象を「神経毒性」と定義した。重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に従って判定した。「神経毒性」には ICANS も含まれた。ICANS は治験担当医師により ASTCT コンセンサス（Lee 2019）に従って評価された。

「神経系有害事象」は，複数の MedDRA PT をまとめたグループ語（「脳症」，「感覚ニューロパチー」及び「運動機能障害」）別の集計も行った。

(1) 「神経系有害事象」

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「神経系有害事象」は 104 例（85.2%）に認められた。多く認められた「神経系有害事象」は「口腔毒性」で，味覚不全（55 例，45.1%），味覚消失（27 例，22.1%）及び味覚障害（8 例，6.6%）等であった（「口腔毒性」は 2.5.5.3.7.8 参照）。発現割合が 5%以上であったその他の神経系有害事象は，頭痛（20 例，16.4%），ICANS（13 例，10.7%），不眠症（8 例，6.6%）及び浮動性めまい（7 例，5.7%）であった。グループ語における有害事象は，「脳症」（11 例，9.0%），「感覚ニューロパチー」（10 例，8.2%）及び「運動機能障害」（5 例，4.1%）が認められた。Grade 3 の「神経系有害事象」は 6 例（4.9%）に認められた。2 例以上認められた Grade 3 の「神経系有害事象」は ICANS（2 例，1.6%）であった。Grade 4 又は 5 の「神経系事象」は認められなかった。重篤な「神経系有害事象」は 9 例（7.4%）に認められ，その内訳は ICANS（5 例，4.1%），脳症，嗜眠，脊髄圧迫及び失神（各 1 例，0.8%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，「神経系有害事象」は 123 例（86.0%）に認められた。Grade 3 の「神経系有害事象」は 7 例（4.9%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「神経系有害事象」は認められなかった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「神経系有害事象」は 30 例（83.3%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「神経系有害事象」は，味覚不全（23 例，63.9%），味覚障害（6 例，16.7%），頭痛（4 例，11.1%），不眠症及び浮動性めまい（各 3 例，8.3%）であった。グループ語における有害事象は，「感覚ニューロパチー」（1 例，2.8%）が認められ，「脳症」及び「運動機能障害」は認められなかった。Grade 3 以上の「神経系有害事象」及び重篤な「神経系有害事象」は認められなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「神経系有害事象」は 94 例（86.2%）に認められた。多く認められた「神経系有害事象」は「口腔毒性」で，味覚不全（50 例，45.9%），味覚消失（28 例，25.7%）及び味覚障害（5 例，4.6%）等であった。発現割合が 5%以上であったその他の「神経系有害事象」は，頭痛（17 例，15.6%），浮動性めまい（15 例，13.8%），不眠症（13 例，11.9%），ICANS（12 例，11.0%），錯感覚（7 例，6.4%），不安（6 例，5.5%）であった。グループ語における有害事象は，「脳症」（10 例，9.2%），「感覚ニューロパチー」（各 10 例，9.2%）及び運動機能障害（4 例，3.7%）が認められた。Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は 10 例（9.2%）に認められた。2 例以上認められた Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は ICANS

（4 例，3.7%）及び失神（2 例，1.8%）であった。Grade 5 の神経系事象は認められなかった。重篤な「神経系有害事象」は 9 例（8.3%）に認められ，その内訳は ICANS（4 例，3.7%），失神，脳血管発作，運動失調，浮動性めまい及び眼振（各 1 例，0.9%）であった。

併合 RP2D（145 例）で，「神経系有害事象」は 124 例（85.5%）に認められた。Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は 15 例（10.3%）に認められ，Grade 5 の「神経系有害事象」は 1 例（0.7%）に脳底動脈閉塞が認められた。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「神経系有害事象」は 29 例（85.3%）に認められた。多く認められた「神経系有害事象」は「口腔毒性」で，味覚不全（21 例，61.8%），味覚消失（5 例，14.7%）及び味覚障害（1 例，2.9%）等であった。発現割合が 5%以上であったその他の「神経系有害事象」は，頭痛（6 例，17.6%），浮動性めまい及び不安（各 3 例，8.8%），不眠症（2 例，5.9%）であった。グループ語における「神経系有害事象」は脳症（3 例，8.8%）及び感覚ニューロパチー（1 例，2.9%）であり，「運動機能障害」は認められなかった。Grade 3 の「神経系有害事象」は 1 例（2.9%）に失神が認められた。Grade 4 又は 5 の「神経系有害事象」は認められなかった。重篤な「神経系有害事象」は 3 例（8.8%）に認められ，その内訳は ICANS，パーキンソン病及び失神（各 1 例，2.9%）であった。

併合 RP2D（51 例）で，「神経系有害事象」は 43 例（84.3%）に認められた。Grade 3 の「神経系有害事象」は 1 例（2.0%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「神経系有害事象」は認められなかった。

(2) 「神経毒性」

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「神経毒性」が 36 例（29.5%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「神経毒性」は，ICANS（13 例，10.7%）及び頭痛（10 例，8.2%）であった。Grade 3 の「神経毒性」は 2 例（1.6%）に認められ，いずれも ICANS であった。Grade 4 又は 5 の「神経毒性」は認められなかった。重篤な「神経毒性」は 5 例（4.1%）に認められ，いずれも ICANS であった。「神経毒性」は step-up 投与中，Cycle 1 及びその後の投与サイクルで認められた。直近の本薬投与から「神経毒性」の発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～11）日であった。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失日後 7 日以内）「神経毒性」は 37.5%（24/64 件）であった。1 例で同日に複数の「神経毒性」が認められた。「神経毒性」に対する支持療法を受けた被験者は 19 例（15.6%）であり，主にデキサメタゾン（5.7%），アセトアミノフェン（4.9%）又はトシリズマブ（3.3%）が用いられた。支持療法として anakinra が使用された被験者はいなかった。CCO までに「神経毒性」が回復した被験者は 47 例（73.4%）であり，「神経毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～256）日であった。CCO までに回復しなかった「神経毒性」は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。投与中止に至った「神経毒性」は 2 例（1.6%）に認められ，いずれも ICANS（Gade 2 及び 3，各 1 例）であった。

併合 RP2D（143 例）では，「神経毒性」が 42 例（29.4%）に認められた。Grade 3 の「神経毒性」は 2 例（1.4%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「神経毒性」は認められなかった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「神経毒性」は 1 例（2.8%）に認められ，非重篤な Grade 2 の頭痛であった。当該事象は Cycle 1 Day 1 に認められ，直近の本薬投与から「神経毒性」発現までの期間は 2.0 日であり，CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）。当該事象に対する支持療法は用いられず，CCO までに回復し，持続期間は 2.0 日であった。当該事象により本薬の投与中止には至らなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「神経毒性」が 37 例（33.9%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「神経毒性」は，ICANS（12 例，11.0%），頭痛（10 例，9.2%）及び浮動性めまい（8 例，7.3%）であった。Grade 3 又は 4 の「神経毒性」は 6 例（5.5%）に認められ，その内訳は ICANS（4 例，3.7%），頭痛，眼振及び不眠症（各 1 例，0.9%）であった。Grade 5 の「神経毒性」は認められなかった。重篤な「神経毒性」は 9 例（8.3%）に認められ，その内訳は ICANS（4 例，3.7%），失神，脳血管発作，運動失調，浮動性めまい及び眼振（各 1 例，0.9%）であった。「神経毒性」は step-up 投与中，Cycle 1 及びその後の投与サイクルで認められた。直近の本薬投与から「神経毒性」発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～28）日であった。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失日後 7 日以内）「神経毒性」は 31.3%（20/64 件）であった。4 例で同日に複数の「神経毒性」が認められた。「神経毒性」に対する支持療法を受けた被験者は 25 例（22.9%）であり，主にアセトアミノフェン（5.5%），トシリズマブ（4.6%）又はデキサメタゾン（3.7%）が用いられた。支持療法として anakinra が使用された被験者は 1 例（0.9%）であった。CCO までに「神経毒性」が回復した被験者は 38 例（59.4%）であり，「神経毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 4.0（1～133）日であった。投与中止に至った「神経毒性」は 2 例（1.8%）に認められ，運動失調（Grade 2）及び ICANS（Grade 2）であった。

併合 RP2D（145 例）では，「神経毒性」は 43 例（29.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 の「神経毒性」は 6 例（4.1%）に認められ，Grade 5 の「神経毒性」は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「神経毒性」は 8 例（23.5%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「神経毒性」は，頭痛（4 例，11.8%）であった。Grade 3 以上の「神経毒性」は認められなかった。重篤な「神経毒性」は，1 例（2.9%）で ICANS が認められた。「神経毒性」は step-up 投与中，Cycle 1 及びその後の投与サイクルで認められた。直近の本薬投与から「神経毒性」発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～6）日であった。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失日後 7 日以内）「神経毒性」は 50.0%（6/12 件）であった。同日に複数の「神経毒性」が認められた被験者はいなかった。「神経毒性」に対する支持療法を受けた被験者は 8 例（23.5%）であり，主にアセトアミノフェン（11.8%）が用いられた。支持療法として anakinra が使用された被験者はいなかった。CCO までに「神経毒性」が回復した被験者は 8 例（66.7%）であり，「神経毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 2.5（1～19）日であった。本薬の投与中止に至った「神経毒性」は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「神経毒性」は 10 例（19.6%）に認められた。Grade 3 以上の神経毒性は認められなかった。

(3) 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）

ASTCT コンセンサスに基づく Grade 分類のための ICE スコアは第 2 相でのみ収集した。第 1 相は，ASTCT コンセンサスに基づく Grade 分類公表前に開始したため，ICANS の判定は実施しなかった。

なお，本申請の臨床データパッケージには含めていないが，MMY1001 試験中国コホートで死亡に至った ICANS が 1 例認められた。詳細は M5.3.5.4.2 に示す。

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，ICANS は 13 例（10.7%）に認められた。Grade 3 の ICANS は 2 例（1.6%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。重篤な ICANS は 5 例（4.1%）に認められた。ICANS のほとんどは，step-up 投与中又は Cycle 1 のいずれかで投与初期に認められた。Cycle 2 以降に ICANS が認められた被験者は 1 例のみであった。直近の本薬投与から ICANS 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～9）日で，ICANS の 70.0%は直近の本薬投与から 48 時間以内に認められた。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）ICANS は 66.7%（14/21 件）であった。ICANS が認められた被験者の大部分はコルチコステロイド（8 例，6.6%），デキサメタゾン（7 例，5.7%）又はトシリズマブ（3 例，2.5%）が投与されていた。CCO までに回復した ICANS は 18 件（85.7%，Grade 2 又は 3 の全ての ICANS を含む）であり，ICANS の持続期間の中央値（範囲）は 2.0（1～22）日であった。投与中止に至った ICANS は 2 例（1.6%，Grade 2 及び 3 の各 1 例）に認められた。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，ICANS は認められなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，ICANS は 12 例（11.0%）に認められた。Grade 3 の ICANS は 3 例（2.8%）に，Grade 4 の ICANS は 1 例（0.9%）に認められ，Grade 5 は認められなかった。重篤な ICANS は 4 例（3.7%）に認められた。ICANS は全て，step-up 投与中又は Cycle 1 の投与初期に認められた。直近の本薬投与から ICANS 発現までの期間の中央値（範囲）は 3.0（2～16）日で，ICANS の 71.5%は直近の本薬投与から 48 時間以内に認められた。CRS と同時に認められた（CRS の発現中又は消失後 7 日以内）ICANS は 66.7%（10/15 件）であった。ICANS が認められた被験者の大部分はトシリズマブ（5 例，4.6%）又はコルチコステロイド（3 例，2.8%）が投与されていた。CCO までに回復した ICANS は 12 件（80.0%）であり，ICANS の持続期間の中央値（範囲）は 1.0（1～9）日であった。投与中止に至った ICANS は 1 例に認められた（0.9%，Grade 2）。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，ICANS は 1 例（2.9%）に認められた。当該事象は Grade 1 の重篤な ICANS であった。本薬の投与中止に至った ICANS は認められなかった

2.5.5.3.7 臨床的に注目すべき有害事象

MM の疾患状態のリスク増加を伴うものとして，低γグロブリン血症，血球減少症及び感染症があることから，これらを本薬に関連する臨床的に注目すべき有害事象として評価した。また，sARR，ISR，皮膚毒性，爪毒性及び口腔毒性も臨床的に注目すべき有害事象に含め集計した。

2.5.5.3.7.1 sARR

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，sARR は 5 例（4.1%）に認められた。2 例以上認められた sARR は，発熱（3 例，2.5%）であった。直近の本薬投与から sARR 発現までの期間の中央値（範囲）は 3.0（1～4）日であり，sARR の持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～4）日であった。併合 RP2D（143 例）では，sARR は 5 例（3.5%）に認められた。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，sARR は認められなかった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，sARR は 3 例（2.8%）に認められた。2 例以上認められた sARR はなかった。直近の本薬投与から sARR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～4）日であり，sARR の持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～6）日であった。併合 RP2D（145 例）では，sARR は 4 例（2.8%）に認められた。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，sARR は 2 例（5.9%）に認められた。2 例以上認められた sARR は発熱（2 例，5.9%）であった。直近の本薬投与から sARR 発現までの期間の中央値（範囲）は 1.0（1～2）日であり，sARR の持続期間の中央値（範囲）は 2.5（1～9）日であった。併合 RP2D（51 例）では，sARR は 4 例（7.8%）に認められた。

2.5.5.3.7.2 ISR

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，ISR は 17 例（13.9%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（11 例，9.0%）及び注射部位発疹（4 例，3.3%）であった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～9）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 10.0（1～155）日であった。併合 RP2D（143 例）では，ISR は 19 例（13.3%）に認められた。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，ISR は 7 例（19.4%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（7 例，19.4%）及び注射部位そう痒感（2 例，5.6%）であった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～4）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 11.0（6～169）日であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，ISR は 10 例（9.2%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（6 例，5.5%），注射部位反応及び注射部位発疹（各 2 例，1.8%）であった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 1.0（1～3）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 7.5（2～94）日であった。併合 RP2D（145 例）では，14 例（9.7%）に認められた。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，ISR は 8 例（23.5%）に認められた。2 例以上に認められた ISR は，注射部位紅斑（4 例，11.8%）であった。直近の本薬投与から ISR 発現までの期間の中央値（範囲）は 2.0（1～4）日であり，ISR の持続期間の中央値（範囲）は 7.0（2～32）日であった。併合 RP2D（51 例）では，ISR は 11 例（21.6%）に認められた。

2.5.5.3.7.3 「低 γ グロブリン血症」

MM の病態は低 γ グロブリン血症と関連している（Lancman 2021）。「低 γ グロブリン血症」は，治験担当医師に有害事象として判断された，PT が低ガンマグロブリン血症，血中免疫グロブリン G 減少及び低グロブリン血症に該当する事象，及び臨床検査値でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者の両方について評価した。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 75 例（61.5%）であった。「低 γ グロブリン血症」の有害事象は 3 例（2.5%）認められ，最悪 Grade は Grade 2 であった。本薬と関連性がある低 γ グロブリン血症（PT）の有害事象は Grade 1 の 1 例のみであった。重篤な「低 γ グロブリン血症」の有害事象は認められなかった。本薬の投与調節及び投与中止に至った「低 γ グロブリン血症」の有害事象は認められなかった。本薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 16 例（13.1%）であった。

併合 RP2D（143 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 92 例（64.3%）であった。「低 γ グロブリン血症」の有害事象は 4 例（2.8%）認められ，最悪 Grade は Grade 2 であった。本薬の投与中止に至ったの有害事象は認められなかった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 19 例（52.8%）であった。「低 γ グロブリン血症」の有害事象は 3 例（8.3%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「低 γ グロブリン血症」の有害事象が 1 例（2.8%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。「低 γ グロブリン血症」の有害事象が認められた 3 例は，全て本薬と関連性があると判断された。重篤な「低 γ グロブリン血症」の有害事象は認められなかった。本薬の投与調節及び投与中止に至った「低 γ ガンマグロブリン血症」の有害事象は認められなかった。治験薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 14 例（38.9%）であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 70 例（64.2%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 5 例（4.6%）認められ，最悪 Grade は Grade 2 であった。「低γグロブリン血症」の有害事象が認められた 5 例は，全て本薬と関連性があると判断された。重篤な「低γグロブリン血症」の有害事象は認められなかった。本薬の投与調節及び投与中止に至った「低γグロブリン血症」の有害事象は認められなかった。本薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 11 例（10.1%）であった。

併合 RP2D（145 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 96 例（66.2%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 6 例（4.1%）認められ，最悪 Grade は Grade 2 であった。本薬の投与中止に至った「低γガンマグロブリン血症」の有害事象は認められなかった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 20 例（58.8%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 1 例（2.9%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1 であり，本薬と関連性がある非重篤の「低γグロブリン血症」であった。当該被験者は，「低γガンマグロブリン血症」の有害事象により本薬の投与を中断した。本薬投与前又は投与後の任意の時点で免疫グロブリンを投与された被験者は 3 例（8.8%）であった。

併合 RP2D（51 例）では，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 34 例（66.7%）であった。「低γグロブリン血症」の有害事象は 1 例（2.0%）認められた。当該被験者はコホート B の 1 例であった。

2.5.5.3.7.4 「血球減少症」

血球減少症は最も高頻度に認められた有害事象であった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症（感染症との関連は 2.5.5.3.7.5(5)参照）及び血小板減少症が認められ，大部分は最初の 2 サイクルまでに発現した。複数の MedDRA PT をまとめたグループ語で定義した「好中球減少症」，「血小板減少症」，「リンパ球減少症」，及び「貧血」を，「血球減少症」と定義した。「血球減少症」の各グループ語の詳細は，【2.7.4.1.1.2(5)】に示す。

(1) 「好中球減少症」

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT の好中球減少症が 35 例（28.7%），発熱性好中球減少症が 3 例（2.5%）に認められた。好中球減少症の多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 33 例（27.0%）に認められた。そのうち，Cycle 3 以降に新たにに認められた好中球減少症は 11 例（9.0%）であった。Grade 3 又は 4 の 1 週間以上持続した好中球減少症は 19 例（15.6%）であり，23 例（18.9%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 7.0（1～30）日であっ

た。投与サイクル延期又は投与調節に至った好中球減少症は 5 例（4.1%）で認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT の好中球減少症が 49 例（34.3%），発熱性好中球減少症が 4 例（2.8%）に認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 44 例（30.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT の好中球減少症が 14 例（38.9%）に認められた。全ての好中球減少症は，Cycle 3～4 及び Cycle 11～12 に発現した 2 件を除き，Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 10 例（27.8%）に認められた。そのうち，Cycle 3 以降に新たに認められた好中球減少症は 2 例（5.6%）であった。Grade 3 又は 4 の 1 週間以上持続した好中球減少症は 7 例（19.4%）であり，4 例（11.1%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 6.5（2～19）日であった。投与サイクル延期又は投与調節，若しくは投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT の好中球減少症が 27 例（24.8%），発熱性好中球減少症が 1 例（0.9%）に認められた。好中球減少症の多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 21 例（19.3%）に認められた。そのうち，Cycle 3 以降に新たに認められた好中球減少症は 6 例（5.5%）であった。Grade 3 又は 4 の 1 週間以上持続した好中球減少症は 14 例（12.8%）であり，15 例（13.8%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 8.0（2～71）日であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った好中球減少症は 3 例（2.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT の好中球減少症が 41 例（28.3%），発熱性好中球減少症が 1 例（0.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 32 例（22.1%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT の好中球減少症が 14 例（41.2%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 14 例（41.2%）に認められた。そのうち，Cycle 3 以降に新たに認められた好中球減少症は 2 例（5.9%）であった。Grade 3 又は 4 の 1 週間以上持続した好中球減少症は 9 例（26.5%）であり，9 例（26.5%）が Grade 3 又は 4 の好中球減少症に対して G-CSF の投与を必要とした。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値（範囲）は 6.0（1～29）日であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った好中球減少症は 6 例（17.6%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT の好中球減少症が 25 例（49.0%），発熱性好中球減少症が 2 例（3.9%）に認められた。Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 24 例（47.1%）に認められた。本薬の投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。

(2) 「血小板減少症」

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT の血小板減少症が 30 例（24.6%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 25 例（20.5%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った血小板減少症は 4 例（3.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT の血小板減少症が 39 例（27.3%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 29 例（20.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT の血小板減少症が 9 例（25.0%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 7 例（19.4%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った血小板減少症は 1 例（2.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT の血小板減少症が 36 例（33.0%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 23 例（21.1%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った血小板減少症は 2 例（1.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT の血小板減少症が 43 例（29.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 27 例（18.6%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT の血小板減少症が 12 例（35.3%）に認められ，全て Cycle 2 までに認められた。Gade 3 又は 4 の血小板減少症は 10 例（29.4%）に認められた。投与サイクル延期又は投与中断に至った血小板減少症は 3 例（8.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT の血小板減少症は 18 例（35.3%）に認められた。Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 14 例（27.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった。

(3) 「リンパ球数減少症」

リンパ球減少症は，T 細胞活性化，サイトカインの誘導，T 細胞再分布等，本薬の作用機序から想定される事象であった。

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT のリンパ球減少症が 29 例（23.8%）に認められ，全て Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 26 例（21.3%）に認められた。投与サイ

クル延期又は投与調節に至ったリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT のリンパ球減少症が 40 例（28.0%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 37 例（25.9%）に認められた。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT のリンパ球減少症は 16 例（44.4%）に認められ，Cycle 3～4 に認められた 1 件を除き，全て Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 16 例（44.4%）に認められ，Grade 5 のリンパ球減少症は認められなかった。投与サイクル延期又は投与調節に至ったリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT のリンパ球減少症は 25 例（22.9%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 22 例（20.2%）に認められた。投与サイクル延期又は投与中断に至ったリンパ球減少症は認められなかった。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT のリンパ球減少症は 42 例（29.0%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 39 例（26.9%）に認められた。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT のリンパ球減少症が 6 例（17.6%）に認められ，全て step-up 投与中に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 5 例（14.7%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節，若しくは本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT のリンパ球減少症が 8 例（15.7%）に認められた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症は 7 例（13.7%）に認められた。本薬の投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。

(4) 「貧血」

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，PT の貧血が 52 例（42.6%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の「貧血」は 38 例（31.1%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は 1 例（0.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，PT の貧血が 64 例（44.8%）に認められた。Grade 3 又は 4 の貧血は 45 例（31.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，PT の貧血が 10 例（27.8%）に認められ，半数は Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の貧血は 8 例（22.2%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は認められなかった。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，PT の貧血が 48 例（44.0%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の貧血は 30 例（27.5%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は 2 例（1.8%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，PT の貧血が 66 例（45.5%）に認められた。Grade 3 又は 4 の貧血は 40 例（27.6%）に認められ，本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，PT の貧血が 12 例（35.3%）に認められ，多くは Cycle 2 までに認められた。Grade 3 又は 4 の貧血は 8 例（23.5%）に認められた。投与サイクル延期又は投与調節に至った貧血は 1 例（2.9%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，PT の貧血が 22 例（43.1%）に認められた。Grade 3 又は 4 の貧血は 13 例（25.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った貧血は認められなかった。

2.5.5.3.7.5 「感染症」

MM 患者は，低γグロブリン血症及び免疫抑制を引き起こす基礎疾患により感染症のリスクが高い（Terpos 2015）。本薬の投与を受けた被験者において，生命を脅かす感染症や死亡に至った感染症を含む重篤な感染症が認められた。

「感染症」は，SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象とした。

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「感染症」が 72 例（59.0%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，上気道感染（13 例，10.7%），COVID-19（9 例，7.4%），尿路感染（11 例，9.0%），上咽頭炎（8 例，6.6%），肺炎及び気管支炎（各 7 例，5.7%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 24 例（19.7%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」は，肺炎（5 例，4.1%），尿路感染及び敗血症（各 2 例，1.6%）であった。Grade 5 の「感染症」が 3 例（2.5%）に認められた（COVID-19 肺炎，真菌性敗血症及び敗血症性ショックの各 1 例）。重篤な「感染症」は 26 例（21.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は 2 例（Grade 4 の真菌性敗血症及び Grade 3 の肺炎，各 1 例）に認められた。

併合 RP2D（143 例）では，「感染症」が 82 例（57.3%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 24 例（16.8%）に認められた。Grade 5 の感染症が 3 例（2.1%）に，本薬の投与中止に至った「感染症」が 2 例（1.4%）に認められたが，全てコホート A と同じ被験者であった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「感染症」が 19 例（52.8%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，肺炎（4 例，11.1%），インフルエンザ，上咽頭炎，COVID-19 及び上気道感染（各 3 例，8.3%），気管支炎及び口腔カンジダ症（各 2 例，5.6%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 4 例（11.1%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」はなかった。Grade 5 の「感染症」が 1 例（2.8%）に認められた（肺炎）。重篤な「感染症」は 3 例（8.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は 1 例（Grade 3 のブドウ球菌性敗血症）に認められた。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「感染症」が 78 例（71.6%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，COVID-19（29 例，26.6%），上気道感染（11 例，10.1%），上咽頭炎（9 例，8.3%），肺炎（8 例，7.3%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 20 例（18.3%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」は，COVID-19 及び肺炎（各 3 例，2.8%），蜂巣炎（2 例，1.8%）であった。Grade 5 の「感染症」が 2 例（1.8%）に認められた（COVID-19 肺炎及び感染の各 1 例）。重篤な「感染症」は 22 例（20.2%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「感染症」が 96 例（66.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 21 例（14.5%）に認められた。Grade 5 の感染症が 2 例（1.4%）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。本薬の投与中止に至った「感染症」は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「感染症」が 22 例（64.7%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，COVID-19 及び上気道感染（各 4 例，11.8%），尿路感染，肺炎，気道感染及びライノウイルス感染（各 3 例，8.8%），メタニューモウイルス感染及び歯肉炎（各 2 例，5.9%）であった。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 7 例（20.6%）に認められ，2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」は，COVID-19 及び肺炎（各 3 例，2.8%），蜂巣炎（2 例，1.8%）であった。Grade 5 の「感染症」は認められなかった。重篤な「感染症」は 5 例（14.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った「感染症」は 1 例（Grade 3 の膿疱性皮疹）に認められた。

併合 RP2D（51 例）では，「感染症」が 32 例（62.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 又は 4 の「感染症」は 12 例（23.5%）に認められた。Grade 5 の感染症は認められなかった。本薬の投与中止に至った「感染症」が 1 例に認められたが，コホート B と同じ被験者であった。

(2) 「COVID-19」

「COVID-19」のグループ語の詳細は，【2.7.4.1.1.2(5)】に示す。

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「COVID-19」は 10 例（8.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 及び Grade 5（死亡）の「COVID-19」が各 1 例に認められた。投与スキップに至った

「COVID-19」は 4 例（3.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 63.9%（78 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた。

併合 RP2D（143 例）では，COVID-19 は 14 例（9.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 及び Grade 5（死亡）の「COVID-19」が各 1 例に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「COVID-19」は 3 例（8.3%）に認められた。いずれも最悪 Grade は Grade 2 であった。投与スキップに至った「COVID-19」は 3 例（8.3%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 86.1%（31 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「COVID-19」は 32 例（29.4%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「COVID-19」が 4 例（3.7%）に，Grade 5（死亡）の「COVID-19」が 1 例（0.9%）に認められた。投与スキップに至った「COVID-19」は 10 例（9.2%）に，投与の延長に至った「COVID-19」は 4 例（3.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 63.9%（78 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた。

併合 RP2D（145 例）では，COVID-19 は 38 例（26.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 及び Grade 5（死亡）の「COVID-19」が各 1 例に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「COVID-19」は 4 例（11.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「COVID-19」が 1 例（2.9%）に認められ，Grade 4 又は 5（死亡）の「COVID-19」は認められなかった。投与スキップに至った「COVID-19」は 1 例（2.9%）に認められた。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。被験者の 61.8%（21 例）が COVID-19 のワクチンを接種していた。

併合 RP2D（51 例）では，COVID-19 は 5 例（9.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「COVID-19」が 2 例（3.9%）に認められ，Grade 4 又は 5（死亡）の「COVID-19」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「COVID-19」は認められなかった。

(3) 日和見感染

免疫抑制下でより頻繁に又はより重症に発現する日和見感染を，グループ語として評価した。グループ語の詳細は【2.7.4.1.1.2(5)】に示す。

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「日和見感染」は 4 例（3.3%）に認められ，初回発現は全て Cycle 4 までに認められた。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は 1 例（真菌性敗血症，Grade 4）に認められた。併合 RP2D（143 例）では，「日和見感染」は 5 例（3.5%）に認められた。投与中止及び死亡に至った「日和見感染」は 1 例に認められたが，コホート A と同じ被検者であった。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「日和見感染」は 1 例（2.8%）に認められ，Grade 2 のサイトメガロウイルス感染であった。当該事象の初回発現は Cycle 1～2 に認められた。投与中止に至った「日和見感染」は認められなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「日和見感染」は 7 例（6.4%）に認められ，初回発現の多くは Cycle 4 までに認められた。投与中止に至った「日和見感染」は認められなかった。併合 RP2D（145 例）では，「日和見感染」は 8 例（5.5%）に認められた。投与中止に至った「日和見感染」は認められなかった。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「日和見感染」は認められなかった。併合 RP2D（51 例）では，「日和見感染」は 3 例（5.9%）に認められた。投与中止に至った「日和見感染」は認められなかった。

(4) ヘルペスウイルス感染

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，口腔ヘルペスは認められなかったが，1 例に帯状疱疹が認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（111 例，91.0%）又は併用投与（113 例，92.6%）を受けていた。併合 RP2D（143 例）では，口腔ヘルペスは認められなかったが，コホート A と同じ 1 例に帯状疱疹が認められた。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，口腔ヘルペスは認められなかったが，1 例に帯状疱疹が認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（アシクロビル：28 例，77.8%，バラシクロビル：8 例，22.2%）又は併用投与（34 例，94.4%）を受けていた。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，ヘルペス眼感染，帯状疱疹，ヒトヘルペスウイルス 6 感染及び口腔ヘルペスが各 1 例（0.9%）に認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（88 例，80.7%）又は併用投与（95 例，87.2%）を受けていた。併合 RP2D（145 例）では，ヘルペス眼感染，帯状疱疹，ヒトヘルペスウイルス 6 感染及び口腔ヘルペスが，コホート C と同じ各 1 例（0.7%）に認められた。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，ヘルペス性皮膚炎，帯状疱疹及び口腔ヘルペスが各 1 例（2.9%）に認められた。ほとんどの被験者は抗ウイルス薬の予防投与（31 例，91.2%）又は併用投与（32 例，94.1%）を受けていた。併合 RP2D（51 例）では，ヘルペス性皮膚炎，帯状疱疹及び口腔ヘルペスが，コホート B と同じ各 1 例（2.0%）に認められた。

(5) 「感染症」及び「好中球減少症」

1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「感染症」が認められた 72 例のうち，9 例（12.5%）が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 27 例のうち，4 例（14.8%）で Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。

2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「感染症」が認められた 19 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者はいなかった。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 5 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者はいなかった。

3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「感染症」（Grade を問わない）が認められた 78 例のうち，3 例（3.8%）が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 22 例のうち，1 例（4.5%）が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。

4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「感染症」（Grade を問わない）が認められた 22 例のうち，6 例（27.3%）が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた。Grade 3 又は 4 の「感染症」が認められた 7 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者はいなかった。

2.5.5.3.7.6 「皮膚毒性」

本試験では，Cycle 1 で発疹が発現した場合は，発疹の進行リスクを軽減するために局所ステロイドにより治療し，短期間の経口ステロイド投与を早期に検討すること，発疹が治療に反応を示さなかった場合は，皮膚科医の診察を受けることを推奨した。

「発疹以外の皮膚毒性」は，PT が皮膚剥脱，皮膚乾燥，そう痒症，手掌・足底発赤知覚不全症候群に該当する事象とし，「発疹」は，PT が発疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，紅斑に該当する事象とした。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 65 例（53.3%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 27.5（1～339）日であった。最悪 Grade は Grade 1（39 例，32.0%）又は Grade 2（26 例，21.3%）であった。支持療法を受けた被験者は 39 例（32.0%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与延期，投与スキップ及び減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」はそれぞれ 1 例（0.8%），5 例（4.1%）及び 3 例（2.5%）に認められた。CCO までに回復した「皮膚毒性」は 62 例（57.4%）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 29.0（1～253）日であった。本薬の投与中止に至った皮膚剥脱（Grade 2）が 1 例（0.8%）に認められた。「発疹」は 47 例（38.5%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～265）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（25 例，20.5%），Grade 2（20 例，16.4%）又は Grade 3（2 例，1.6%）であった。支持療法が行われた被験者は 34 例（27.9%）であり，局所ステロイド（21 例，17.2%）及び

経口ステロイド（4 例，3.3%）が使用された。他に 5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所製剤の白色ワセリン（7 例，5.7%），経口製剤のセチリジン（7 例，5.7%）であった。投与延期及び投与スキップに至った「発疹」は，それぞれ 1 例（0.8%）及び 6 例（4.9%）に認められ，減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 53 例（86.9%）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 23.0（1～99）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

併合 RP2D（143 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 80 例（55.9%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った皮膚剥脱が 1 例（0.7%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった。「発疹」は 56 例（39.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹」は 2 例（1.4%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「発疹」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 24 例（66.7%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 21.0（6～409）日であった。最悪 Grade は Grade 1 又は Grade 2（各 12 例，33.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 22 例（61.1%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所製剤のヘパリン類似物質（8 例，22.2%），ムコ多糖体多硫酸エステル（5 例，13.9%），白色ワセリン（4 例，11.1%），ヒドロコルチゾン酪酸エステル（3 例，8.3%），ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（2 例，5.6%）及びジフェンヒドラミン（2 例，5.6%），経皮製剤のヘパリン類似物質（5 例，13.9%），ジフェンヒドラミン（2 例，5.6%），ムコ多糖体多硫酸エステル（2 例，5.6%），経口製剤のフェキソフェナジン塩酸塩（4 例，11.1%）であった。投与スキップに至った「発疹以外の皮膚毒性」は 2 例（5.6%）に認められ，投与延期及び減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹以外の皮膚毒性」は 13 例（36.1%）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 43.0（22～232）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。「発疹」は 13 例（36.1%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～282）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（7 例，19.4%），Grade 2（5 例，13.9%）又は Grade 3（1 例，2.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 12 例（33.3%）であり，局所ステロイド（5 例，13.9%）及び経口ステロイド（1 例，2.8%）が使用された。他に 5%以上の被験者で使用されたの薬剤は，局所製剤のヘパリン類似物質（3 例，8.3%）であった。投与スキップに至った「発疹」は 1 例（2.8%）に認められ，投与延期及び減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 15 例（83.3%）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 31.0（6～260）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 77 例（70.6%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 31.0（1～371）日であった。最悪 Grade は Grade 1（47 例，43.1%）又は Grade 2（30 例，27.5%）であった。支持療法が行われた被験者は 37 例（33.9%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は局所製剤のクロベタゾールプロピオ

ン酸エステル（6 例，5.5%）であった。投与スキップに至った「発疹以外の皮膚毒性」は 1 例（0.9%）に認められ，投与延期及び減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹以外の皮膚毒性」は 72 例（59.0%）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 34.5（1～268）日であった。本薬の投与中止に至った全身性剥脱性皮膚炎（Grade 2）及び皮膚乾燥（Grade 1）が各 1 例（0.9%）に認められた。

「発疹」は 29 例（26.6%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（1～379）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（20 例，18.3%），Grade 2（8 例，7.3%）又は Grade 3（1 例，0.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 20 例（18.3%）であり，局所ステロイド（14 例，12.8%）及び経口ステロイド（1 例，0.9%）が使用された。他に 5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与スキップに至った「発疹」は 1 例（2.9%）に認められ，投与延期及び減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 12 例（85.7%）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 32.0（1～174）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 106 例（73.1%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹以外の皮膚毒性」は 1 例（0.7%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。本薬の投与中止に至った全身性剥脱性皮膚炎及び皮膚乾燥が各 1 例（0.7%）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。「発疹」は 43 例（29.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹」は 8 例（5.5%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「発疹」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 21 例（61.8%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 24.0（1～315）日であった。最悪 Grade は Grade 1（15 例，44.1%）又は Grade 2（6 例，17.6%）であった。支持療法が行われた被験者は 13 例（38.2%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，局所製剤のヒドロコルチゾン（3 例，8.8%），乳酸アンモニウム，ハロメタゾン一水和物，流動パラフィン，ワセリン，トリクロサン及び経口製剤のロラタジン（各 2 例，5.9%），投与経路該当なしの尿素（2 例，5.9%）であった。投与スキップに至った「発疹以外の皮膚毒性」は 1 例（2.9%）に認められ，投与延期及び減量に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹以外の皮膚毒性」は 26 例（65.0%）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 31.0（4～197）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。「発疹」は 10 例（29.4%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（1～334）日であった。最悪 Grade は，Grade 1（4 例，11.8%），Grade 2（5 例，14.7%）又は Grade 3（1 例，2.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 9 例（26.5%）であり，局所ステロイド（3 例，15.7%）及び経口ステロイド（2 例，5.9%）が使用された。他に 5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与スキップに至った「発疹」は 1 例（2.9%）に認められ，投与延期及び減量に至った「発疹」は認められなかった。CCO までに回復した「発疹」は 12 例（85.7%）であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 12.5（4～72）日であった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 32 例（62.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。「発疹」は 18 例（35.3%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の「発疹」は 2 例（3.9%）に認められ，Grade 4 又は 5 の「発疹」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「発疹」は認められなかった。

2.5.5.3.7.7 「爪毒性」

「発疹」は，PT が爪変色，爪の障害，爪甲剥離症，爪甲脱落症，爪破損，爪ジストロフィー，爪毒性，爪線状隆起に該当する事象とした。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「爪毒性」は 63 例（51.6%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 62.0（1～345）日であった。最悪 Grade は Grade 1（43 例，35.2%）又は Grade 2（20 例，16.4%）であった。支持療法が行われた被験者は 9 例（7.4%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与スキップ及び減量に至った「爪毒性」は各 1 例（0.8%）に認められ，投与延期に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 21 例（27.3%）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 92.0（10～246）日であった。本薬の投与中止に至った爪の障害が 1 例（0.8%，Grade 1）に認められた。

併合 RP2D（143 例）では，「爪毒性」は 74 例（51.7%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「爪毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」が 1 例（0.7%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「爪毒性」は 22 例（61.1%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 54.0（13～203）日であった。最悪 Grade は Grade 1（20 例，55.6%）又は Grade 2（2 例，5.6%）であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.3%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はヘパリン類似物質（2 例，5.6%）であった。投与スキップ，投与延期及び減量に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 7 例（30.4%）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 109.0（8～267）日であった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「爪毒性」は 60 例（55.0%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 64.0（1～402）日であった。最悪 Grade は Grade 1（51 例，46.8%）又は Grade 2（9 例，8.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 10 例（9.2%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与延期，投与スキップ及び減量に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 19 例（26.4%）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 71.0（14～239）日であった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「爪毒性」は 78 例（53.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「爪毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「爪毒性」は 18 例（52.9%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 61.0（13～316）日であった。最悪 Grade は Grade 1（16 例，47.1%）又は Grade 2（2 例，5.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.8%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。投与延期，投与スキップ及び減量に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 3 例（13.6%）であり，「爪毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 133.0（7～198）日であった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった。

併合 RP2D（51 例）では，「爪毒性」は 28 例（54.9%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 以上の「爪毒性」は認められなかった。本薬の投与中止に至った「爪毒性」は認められなかった。

2.5.5.3.7.8 「口腔毒性」

「味覚不全」は，PT が味覚消失，味覚不全，味覚減退，味覚障害に該当する事象とした。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，「味覚不全」（味覚消失，味覚不全，味覚減退又は味覚障害）は 85 例（69.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（48 例，39.3%）又は Grade 2（37 例，30.3%，NCI-CTCAE で考えられる最悪 Grade）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 20.0（1～372）日であった。支持療法が行われた被験者は 15 例（12.3%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止及び投与延期に至った「味覚不全」は認められず，投与スキップ及び減量に至った「味覚不全」は各 4 例（3.3%）に認められた。CCO までに回復した「味覚不全」は 43 例（41.0%）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 76.5（7～331）日であった。「味覚不全」と同時期に（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内），口内乾燥及び食欲減退がそれぞれ 14 例（16.5%）及び 5 例（5.9%）が認められた。

口内乾燥は 30 例（24.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（16 例，13.1%）又は Grade 2（14 例，11.5%）であった。NCI-CTCAE で考えられる最悪 Grade は 3 であった。支持療法が行われた被験者は 14 例（11.5%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止及び投与延期に至った口内乾燥は認められず，投与スキップに至った口内乾燥は 2 例（1.6%），減量に至った口内乾燥は 1 例（0.8%）に認められた。CCO までに回復した口内乾燥は 13 例（41.9%）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 51.0（3～263）日であった。

食欲減退は 19 例（15.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（12 例，9.8%），Grade 2（6 例，4.9%）又は Grade 3（1 例，0.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 4 例（3.3%）であった。本剤の投与中止及び投与延期に至った食欲減退は認められず，投与スキップ及び減量に至った食欲減退は各 1 例（0.8%）に認められた。CCO までに回復した食欲減退は 11 例（55.0%）であり，食欲減退の持続期間の中央値（範囲）は 61.5（27～293）日であった。

嚥下障害は 27 例（22.1%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（16 例，13.1%）又は Grade 2（11 例，9.0%）であった。本薬の投与中止，投与延期，投与スキップ及び減量に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 17 例（13.9%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，3.3%），Grade 2（12 例，9.8%）又は Grade 3（1 例，0.8%）であった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った口内炎は認められず，投与スキップに至った口内炎は 3 例（2.5%）に認められた。

併合 RP2D（143 例）では，「味覚不全」は 101 例（70.6%）に認められた。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は認められなかった。口内乾燥は 36 例（25.2%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内乾燥は認められなかった。食欲減退は 25 例（17.5%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の食欲減退は 2 例（1.4%）に認められた。本薬の投与中止に至った食欲減退は認められなかった。嚥下障害は 34 例（23.8%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1 又は 2 であった。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。口内炎は 17 例（11.9%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，「味覚不全」は 29 例（80.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（14 例，38.9%）又は Grade 2（15 例，41.7%）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 11.0（3～30）日であった。支持療法が行われた被験者は 12 例（33.3%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はグアレン酸ナトリウム水和物（4 例，11.1%），酢酸亜鉛（3 例，8.3%），プロピオン酸ベクロメタゾン，炭水化物，ミネラル，炭酸水素ナトリウム及びビタミン（各 2 例，5.6%）であった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った「味覚不全」は認められず，投与スキップに至った「味覚不全」は 1 例（2.8%）に認められた。CCO までに回復した「味覚不全」は 6 例（20.7%）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 138.0（119～320）日であった。「味覚不全」と同時期（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内）に，口内乾燥が 2 例（16.5%）に認められた。

口内乾燥は 7 例（19.4%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，11.1%）又は Grade 2（3 例，8.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 4 例（11.1%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，グアレン酸ナトリウム水和物（3 例，8.3%），セビメリン塩酸塩（2 例，5.6%）であった。本薬の投与中止，投与延期，投与スキップ及び減量に至った口内乾燥は認められなかった。CCO までに回復した口内乾燥は 3 例（42.9%）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 78.0（33～115）日であった。

食欲減退は 6 例（16.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（3 例，8.3%）又は Grade 2（3 例，8.3%）であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.3%）であった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った食欲減退は認められず，投与スキップに至った食欲減退は 1 例（2.8%）に認められた。CCO までに回復した食欲減退は 2 例（33.3%）であり，食欲減退の持続期間の中央値（範囲）は 15.5（6～25）日であった。

嚥下障害は 6 例（16.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（5 例，13.9%）又は Grade 2（1 例，2.8%）であった。本薬の投与中止，投与延期，投与スキップ及び減量に至った嚥下障害は認められなかった。

口内炎は 3 例（8.3%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（1 例，2.8%）又は Grade 2（2 例，5.6%）であった。本薬の投与中止，投与延期，投与スキップ及び減量に至った口内炎は認められなかった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，「味覚不全」は 79 例（72.5%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（45 例，41.3%）又は Grade 2（34 例，31.2%）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（1～443）日であった。支持療法が行われた被験者は 10 例（9.2%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は 2 例（1.8%，いずれも Grade 2），投与スキップに至った「味覚不全」は 3 例（2.8%）に認められ，投与延期及び減量に至った「味覚不全」は認められなかった。CCO までに回復した「味覚不全」は 30 例（33.0%）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 98.0（15～387）日であった。「味覚不全」と同時期（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内）に，口内乾燥が 9 例（11.4%），食欲減退が 8 例（10.1%）に認められた。

口内乾燥は 36 例（33.0%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（24 例，22.0%）又は Grade 2（12 例，11.0%）であった。支持療法が行われた被験者は 11 例（10.1%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った口内乾燥は認められず，投与スキップに至った口内乾燥は 1 例（0.9%）に認められた。CCO までに回復した口内乾燥は 12 例（30.8%）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 71.0（1～317）日であった。

食欲減退は 26 例（23.9%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（20 例，18.3%），Grade 2（5 例，4.6%）又は Grade 3（1 例，0.9%）であった。支持療法が行われた被験者は 7 例（6.4%）であった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った食欲減退は認められず，投与スキップに至った食欲減退は 3 例（2.8%）に認められた。CCO までに回復した食欲減退は 10 例（38.5%）であり，食欲減退の持続期間の中央値（範囲）は 16.5（3～171）日であった。

嚥下障害は 24 例（22.0%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（13 例，11.9%），Grade 2（8 例，7.3%）又は Grade 3（3 例，2.8%）であった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った嚥下障害は認められず，投与スキップに至った嚥下障害は 1 例に認められた。

口内炎は 17 例（13.9%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，3.3%），Grade 2（12 例，9.8%）又は Grade 3（1 例，0.8%）であった。本薬の投与中止，投与延期，投与スキップ及び減量に至った口内炎は認めらなかった。

併合 RP2D（145 例）では，「味覚不全」は 103 例（71.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は 2 例（1.4%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった。口内乾燥は 58 例（40.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内乾燥は認められなかった。食欲減退は 38 例（26.2%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の食欲減退は 2 例（1.4%）に認められた。本薬の投与中止に至った食欲減退は認められなかった。嚥下障害は 36 例（24.8%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の嚥下障害が 1 例（0.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。口内炎は 8 例（5.5%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の口内炎が 1 例（0.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，「味覚不全」は 26 例（76.5%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（18 例，52.9%）又は Grade 2（8 例，23.5%）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 12.0（1～85）日であった。支持療法が行われた被験者は 3 例（8.8%）であるが，5%以上の被験者で使用された薬剤はなかった。本薬の投与中止及び投与延期に至った「味覚不全」は認められず，投与スキップに至った「味覚不全」は 3 例（8.8%），減量に至った「味覚不全」は 2 例（5.9%）に認められた。CCO までに回復した「味覚不全」は 4 例（14.8%）であり，「味覚不全」の持続期間の中央値（範囲）は 83.5（22～134）日であった。「味覚不全」と同時期（「味覚不全」の発現中又は消失日から 30 日以内）に，口内乾燥が 3 例（11.5%），食欲減退が 1 例（3.8%）に認められた。

口内乾燥は 17 例（50.0%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（13 例，38.2%）又は Grade 2（4 例，11.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 8 例（23.5%）であり，5%以上の被験者で使用された薬剤は，ソルビトール（3 例，8.8%），グリセロール，ヒテロス，メチルパラベン，ポロキサマー，プロピレングリコール，プロピルパラベン，安息香酸ナトリウム，リン酸ナトリウム，リン酸水素ナトリウム，キシリトール及びピロカルピン（各 2 例，5.9%）であった。本薬の投与中止及び投与延期に至った口内乾燥は認められず，投与スキップ及び減量に至った口内乾燥は各 1 例（2.9%）に認められた。CCO までに回復した口内乾燥は 6 例（31.6%）であり，口内乾燥の持続期間の中央値（範囲）は 52.0（9～368）日であった。

食欲減退は 7 例（20.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，11.8%）又は Grade 2（3 例，8.8%）であった。支持療法が行われた被験者は 1 例（2.9%）であった。本薬の投与中止，投与延期，投与スキップ及び減量に至った食欲減退は認められなかった。CCO までに回復した食欲減退は 1 例（14.3%）であり，食欲減退の持続期間は 6.0 日であった。

嚥下障害は 6 例（17.6%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，11.8%）又は Grade 2（2 例，5.9%）であった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った嚥下障害は認められず，投与スキップに至った嚥下障害は 1 例（2.9%）に認められた。

口内炎は 17 例（13.9%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（4 例，3.3%），Grade 2（12 例，9.8%）又は Grade 3（1 例，0.8%）であった。本薬の投与中止，投与延期及び減量に至った口内炎は認められず，投与スキップに至った口内炎は 3 例（8.8%）に認められた。

併合 RP2D（51 例）では，「味覚不全」は 39 例（76.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った「味覚不全」は認められなかった。口内乾燥は 25 例（49.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内乾燥は認められなかった。食欲減退は 10 例（19.6%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の食欲減退は 2 例（1.4%）に認められた。本薬の投与中止に至った食欲減退は認められなかった。嚥下障害は 12 例（23.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った嚥下障害は認められなかった。口内炎は 7 例（13.7%）に認められた。本薬の投与中止に至った口内炎は認められなかった。

2.5.5.3.7.9 体重減少

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

コホート A（122 例）では，体重減少は 49 例（40.2%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1（20 例，16.4%），Grade 2（26 例，21.3%）又は Grade 3（3 例，2.5%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少と同時期（体重減少発現中又は消失日から 30 日以内）に，「味覚不全」が 9 例（18.4%），口内乾燥が 3 例（6.1%），食欲減退が 2 例（4.1%）に認められた。本薬の投与延期に至った体重減少は認められず，投与中止に至った体重減少は 1 例（0.8%，Grade 3），投与スキップに至った体重減少は 3 例（2.5%），減量に至った体重減少は 5 例（4.1%）に認められた。CCO までに回復した体重減少は 20 例（38.5%）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 76.5（2～323）日であった。

併合 RP2D（143 例）では，体重減少は 57 例（39.9%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の体重減少は 3 例（2.1%）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少が 1 例（0.8%）に認められたが，コホート A と同じ被験者であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

日本コホート（36 例）では，体重減少は 8 例（22.2%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1（1 例，2.8%），Grade 2（4 例，11.1%）又は Grade 3（3 例，8.3%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少と同時期（体重減少発現中又は消失日から 30 日以内）に，「味覚不全」，口内乾燥及び食欲減退が各 1 例（12.5%）に認められた。本薬の投与中止，投与スキップ，投与延期及び減量に至った体重減少は認められなかった。CCO までに回復した体重減少は 2 例（22.2%）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 75.5（36～115）日であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

コホート C（109 例）では，体重減少は 43 例（39.4%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1（13 例，11.9%），Grade 2（24 例，22.0%）又は Grade 3（6 例，5.5%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少と同時期（体重減少発現中又は消失日から 30 日以内）に，「味覚不全」が 9 例（20.9%），口内乾燥が 3 例（7.0%），食欲減退が 3 例（7.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少は 1 例（0.9%，Grade 3）に認められた。投与延期及び投与スキップに至った体重減少は各 1 例（0.9%），減量に至った体重減少は 2 例（1.8%）に認められた。CCO までに回復した体重減少は 13 例（28.3%）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 76.5（2～382）日であった。

併合 RP2D（145 例）では，体重減少は 60 例（41.4%）に認められた。最悪 Grade が Grade 3 の体重減少が 8 例（5.5%）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少が 1 例（0.7%）に認められたが，コホート C と同じ被験者であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

コホート B（34 例）では，体重減少は 10 例（29.4%）に認められた。最悪 Grade は，Grade 1 又は Grade 2（各 5 例，14.7%）であった。体重減少の多くは Cycle 2 以降に認められた。体重減少が認められた被験者のうち，「味覚不全」が 1 例（10.0%）に，口内乾燥が 2 例（20.0%）に，

食欲減退が 1 例（10.0%）に，同時（体重減少発現中又は消失日から 30 日以内）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少は 1 例（2.9%，Grade 2）に認められた。投与スキップに至った体重減少は 1 例（2.9%）に，減量に至った体重減少は 2 例（5.9%）に認められ，投与延期に至った体重減少は認められなかった。CCO までに回復した体重減少は 3 例（27.3%）であり，体重減少の持続期間の中央値（範囲）は 71.0（8～253）日であった。

併合 RP2D（51 例）では，体重減少は 15 例（29.4%）に認められた。本薬の投与中止に至った体重減少が 1 例（2.0%）に認められたが，コホート B と同じ被験者であった。

2.5.5.3.7.10 「腫瘍崩壊症候群」

0.4 mg/kg QW SC 投与，日本コホート及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの集団では「腫瘍崩壊症候群」は認められなかった。0.8 mg/kg Q2W SC 投与（コホート C）の 1 例に，本薬と関連性がある Grade 3 の腫瘍崩壊症候群（PT）が認められ，本薬の投与を中断した。当該事象は初回 step-up 投与後の Day 3 に認められ，被験者は，本薬の投与を再開しないまま Day 17 に原因不明の感染症（本薬との関連性はなし）により死亡した。

2.5.5.3.7.11 二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍の発現割合は，進行多発性骨髄腫患者に関する医学文献の報告と同様であった（Areetamsirikul 2015）。

0.4 mg/kg QW SC 投与のコホート A（122 例）では基底細胞癌，皮膚有棘細胞癌及び肝新生物の二次性悪性腫瘍が各 1 例（0.8%）に認められ，併合 RP2D（143 例）ではこれらに加えて悪性黒色腫が 1 例（0.7%）に認められた。これらの事象は本薬との関連性はなかった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与のコホート C（109 例）では浸潤性乳管癌，基底細胞癌及び急性骨髄性白血病の二次性悪性腫瘍が各 1 例（0.9%）に認められ，併合 RP2D（145 例）ではこれらに加えて肝細胞癌が 1 例（0.7%）に認められた。これらの事象は本薬と関連性はなかった。

T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの集団及び日本コホートでは，二次性悪性腫瘍は認められなかった。

2.5.5.3.7.12 「免疫介在性有害事象」

0.4 mg/kg QW SC 投与のコホート A（122 例），0.8 mg/kg Q2W SC 投与のコホート C（109 例）及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありのコホート B（34 例）で，「免疫介在性有害事象」（免疫性ニューロパチー）が各 1 例認められた（コホート A：0.8%，コホート C：0.9%，コホート B：2.9%）。0.4 mg/kg QW SC 投与，0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの集団の併合 RP2D で認められた「免疫介在性有害事象」は，いずれも第 2 相と同じであった。日本コホート（36 例）では，「免疫介在性有害事象」は認められなかった。

2.5.5.3.8 長期投与時の安全性

【2.7.4.2.2】

本薬の長期投与時の安全性について，追加解析時点の 0.4 mg/kg QW SC 投与及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの併合 RP2D の結果を示す。

0.4 mg/kg QW SC 投与

CCO 時点の併合 RP2D（143 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 18.79［0.5（被験者死亡）～32.9］カ月であった。複数の前治療歴を有する再発又は難治性 MM 患者を対象とした本薬単剤療法は，追加解析時点においても主解析時点と同様に予測可能で臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した。追加解析時点において新たな安全性の懸念は認められなかった。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり

CCO 時点の併合 RP2D（51 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 14.75［1.0（被験者死亡）～29.0］カ月であった。T 細胞リダイレクト療法による治療歴のある再発又は難治性 MM 患者を対象とした本薬単剤療法は，追加解析時点においても主解析時点と同様に予測可能で臨床的に管理可能な安全性プロファイルを示した。安全性プロファイルは，0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の安全性と明らかな差異は認められなかった。

2.5.5.3.9 臨床検査値の評価

【2.7.4.3】

貧血及び好中球減少症は，MM 及び一部の MM 治療に伴う予測される合併症であり（Terpos 2015），CRS が認められた患者で血球減少症が認められることが知られている（Shimabukuro-Vornhagen 2018）。

(1) 0.4 mg/kg QW SC 投与（2022 年 5 月 CCO）

血液学的検査

併合 RP2D（143 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった。

生化学的検査

併合 RP2D（143 例）では，ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。血液生化学検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の変化では，肝機能検査に関するものを含め，Grade 3 又は 4 の検査値異常はほとんど認められなかった。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が被験者の各 1.4%に認められた。これらの事象は，すべて step-up 投与中又は Cycle 1 及び CRS 中（又は CRS 発現後 7 日以内）に認められた。Grade 3 又は 4 の血中アルカリホスファターゼ増加が被験者の 1.4%に，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 5.6%に認められた。

血液凝固検査

併合 RP2D（143 例）では，Grade 3 の INR 増加又はフィブリノゲン減少が認められた。被験者の割合ははいずれも 4%未満であった。その他のベースライン後の検査項目は全て最悪 Grade が Grade 1 又は 2 であった。

(2) 日本コホート（2024 年 5 月 CCO）

血液学的検査

日本コホート（36 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった。

生化学的検査

ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。

血液凝固検査

ベースライン後の検査項目は，Grade 3 のフィブリノゲン減少が 1 例で認められたことを除き，全て最悪 Grade が Grade 1 又は 2 であった。

(3) 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（2023 年 1 月 CCO）

血液学的検査

併合 RP2D（145 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった。

生化学的検査

併合 RP2D（145 例）では，ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。血液生化学検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の変化では，肝機能検査に関するものを含め，Grade 3 又は 4 の検査値異常はほとんど認められなかった。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が被験者の 2.8%に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2.1%に認められた。これらの事象は，3 例が step-up 投与中に，3 例が投与期間後期（80 日目，139 日目及び 226 日目）に認められた。step-up 投与中認められた 3 例は，CRS が step-up 投与中又は Cycle 1 期間中に認められた。Grade 3 又は 4 の血中アルカリホスファターゼ増加が被験者の 1.4%に，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 3.4%に認められた。

血液凝固検査

併合 RP2D（145 例）では，Grade 3 又は 4 のフィブリノゲン減少が 5 例に認められた。ベースライン後のその他のすべての血液凝固検査項目の最悪 Grade は，Grade 1 又は 2 であった。

(4) T 細胞リダイレクト療法治療歴あり（2022 年 5 月 CCO）

血液学的検査

併合 RP2D（51 例）では，ベースラインからの血液学的検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。初回 step-up 投与及び投与サイクル初期の数回の投与では，検査

値は低くなる傾向が認められた。投与サイクル後期については，症例数が少ないため，平均値の解釈に限界がある。血液学的検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の Grade の変化は，「血球減少症」の結果と同様であった。

生化学的検査

併合 RP2D（51 例）では，ベースラインからの血液生化学検査値（平均値）の経時的変化はおおむね基準値範囲内で変動した。血液生化学検査値の最悪 Grade のベースラインからベースライン後の変化では，肝機能検査に関するものを含め，Grade 3 又は 4 の検査値異常はほとんど認められなかった。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。

Grade 3 又は 4 の有害事象として，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が被験者の 3.9%に，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 2.0%に認められた。これらの事象は，すべて step-up 投与中又は Cycle 1 期間中に認められた。これらの事象のうち 1 件を除きすべて CRS 中（又は CRS 発現後 7 日以内）に認められた。Grade 3 又は 4 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2.0%に認められた。

血液凝固検査

併合 RP2D（51 例）では，Grade 3 又は 4 のフィブリノゲン減少が 3 例に認められた。ベースライン後のその他のすべての血液凝固検査項目の最悪 Grade は，Grade 1 又は 2 であった。

2.5.5.3.10 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

【2.7.4.4】

第 1 相では ECG モニタリングを実施した。第 2 相では，12 誘導 ECG をベースライン時又は臨床的に必要な場合にのみ実施した。本項目では，0.4 mg/kg QW SC 投与及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの集団は 2022 年 5 月 CCO，日本コホートは 2024 年 5 月 CCO，0.8 mg/kg Q2W SC 投与は 2023 年 1 月 CCO の結果を示す。

バイタルサイン及び身体所見

0.4 mg/kg QW SC 投与の併合 RP2D（143 例），日本コホート（36 例），0.8 mg/kg Q2W SC 投与の併合 RP2D（145 例）及び T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの併合 RP2D（51 例）いずれにおいても，本薬投与直後のバイタルサイン値にわずかな変動が認められたが，臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

心電図

0.4 mg/kg QW SC 投与の併合 RP2D（143 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 2 例（心房細動及び洞性徐脈の各 1 例）に認められた。

日本コホート（36 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 2 例（併存疾患としての心房細動が 1 例，CRS 関連の有害事象として 1 例）に認められた。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与の併合 RP2D（109 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 8 例（洞性頻脈が 3 例，心房細動が 2 例，第一度房室ブロック，心停止，失神，呼吸困難及び心電図 T 波逆転が各 1 例）に認められた。洞性頻脈，呼吸困難及び心電図 T 波逆転は同一症例に認められた。

T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの併合 RP2D（51 例）では，スクリーニング時には認められなかった臨床的に重要な異常が 3 例（徐脈，心房細動及び洞性頻脈が各 1 例）に認められた。

2.5.5.3.11　特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.5】

主解析時点で，年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満又は 75 歳以上），性別（男性又は女性），人種（白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他），ベースラインの腎機能（eGFR が 30 未満，30 以上 60 未満，60 以上 90 未満，又は 90 mL/min/1.73 m^2 以上），ベースラインの肝機能［正常又は障害（軽度，中等度，重度）］，及びベースラインの骨髄中形質細胞割合（30%以下，30 超 60%未満，60%以上）別の部分集団解析を，全 Grade，Grade 3 又は 4，並びに重篤な有害事象等の項目に関し実施した。0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与いずれにおいても，検討した全ての部分集団で，安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の一部の部分集団，並びに T 細胞リダイレクト療法治療歴ありの併合 RP2D（51 例）は被験者数が少ないため，解釈には限界がある。

なお，日本コホートでは部分集団解析を実施していない。

2.5.5.4　MMY1003 試験の安全性の結果

【2.7.6.2.1.2】

本項では PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象にした国内第 1 相試験である MMY1003 試験 0.4 mg/kg QW コホート及び 0.8 mg/kg Q2W コホートの安全性の結果を示す。MMY1003 試験の試験デザインを【2.5.4.2】に示す。MMY1003 試験の CCO 及び安全性対象集団は以下のとおりである。

CCO：2024 年 2 月 9 日

安全性解析対象集団

- 0.4 mg/kg QW コホート：5 例（うち T 細胞リダイレクト療法の治療歴あり：1 例）
- 0.8 mg/kg Q2W コホート：6 例（うち T 細胞リダイレクト療法の治療歴あり：0 例）

2.5.5.4.1　曝露の程度

曝露期間及び相対用量強度

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 9.49（0.0～20.8）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 18.0（1～30）サイクルであった。相対用量強度（実際の投与量／処方用量）の中央値（範囲）は，step-up 投与で 99.65%（95.7%～103.4%），目標用量（4 例）で 101.33%（93.3%～108.2%）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，投与期間の中央値（範囲）は 8.28（5.1～17.4）カ月，投与サイクルの中央値（範囲）は 9.5（6～19）サイクルであった。相対用量強度（実際の投与量／処方用量）の中央値（範囲）は，step-up 投与で 100.13%（96.9%～106.1%），目標用量で 98.66%（95.9%～103.7%）であった。

投与調節

必要に応じて本薬の投与調節［減量（用量を減量又は投与間隔を延長）又は投与中断（サイクル内での投与延期又は投与スキップ）］及び投与サイクル延期を実施した。

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，減量をした被験者はいなかった。投与サイクルを延期した被験者は 3 例（60.0%）であった。投与中断，投与延期及び投与スキップした被験者は，それ

ぞれ 2 例（40.0%），1 例（20.0%）及び 2 例（40.0%）であった。サイクルの延期，投与中断，投与延期及び投与スキップの最も多い理由は有害事象であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，減量をした被験者はいなかった。投与サイクルを延期した被験者は 1 例（16.7%）であった。投与中断，投与延期及び投与スキップした被験者は，それぞれ 6 例（100.0%），5 例（83.3%）及び 1 例（16.7%）であった。サイクルの延期，投与中断，投与延期及び投与スキップの最も多い理由は有害事象であった。

2.5.5.4.2 有害事象

2.5.5.4.2.1 有害事象の概要

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。最悪 Grade 3 及び 4 の有害事象はそれぞれ 4 例（80.0%）及び 1 例（20.0%）に認められ，Grade 5 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（20.0%）に認められた。本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。最悪 Grade 3 及び 4 の有害事象はそれぞれ 1 例（16.7%）及び 4 例（66.7%）に認められ，Grade 5 の有害事象，重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

全ての有害事象

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は，リンパ球減少症，貧血及び悪心（各 3 例，60.0%），好中球減少症，貧血，発熱，注射部位紅斑，倦怠感，味覚減退，下痢，白血球減少症及び CRS（各 2 例，40.0%）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）の全例（100.0%）に有害事象が認められた。2 例以上に認められた有害事象は，好中球減少症及び CRS（各 5 例，83.3%），発熱（4 例，66.7%），リンパ球減少症及び脱毛症（各 3 例，50.0%），注射部位紅斑，味覚不全，下痢及び皮膚剥脱（各 2 例，33.3%）であった。

本薬と関連性がある有害事象

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，本薬と関連性がある有害事象は全例（100.0%）に認められた。2 例以上に認められた本薬と関連性がある有害事象は，リンパ球減少症，好中球減少症，注射部位紅斑，倦怠感，味覚減退及び CRS（各 2 例，40.0%）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，本薬と関連性がある有害事象は全例（100.0%）に認められた。2 例以上に認められた本薬と関連性がある有害事象は，CRS（5 例，83.3%），好中球減少症及び発熱（各 4 例，66.7%），リンパ球減少症及び脱毛症（各 3 例，50.0%），注射部位紅斑，味覚不全及び皮膚剥脱（各 2 例，33.3%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は全例（100.0%）に認められ，リンパ球減少症（3 例，60.0%），好中球減少症及び貧血（各 2 例，40.0%），白血球減少症及び体重減少（各 1 例，20.0%）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象は 5 例（83.3%）に認められ，好中球減少症（5 例，83.3%），リンパ球減少症（3 例，50.0%），貧血，白血球減少症及び血小板減少症（各 1 例，16.7%）であった。

死亡

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）及び 0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）いずれにおいても，死亡は認められなかった。

重篤な有害事象

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，重篤な有害事象が 1 例（20.0%，回転性めまい）に認められた。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.2.2 その他の重要な有害事象

投与サイクル延期又は本薬の投与調節に至った有害事象

必要に応じて投与サイクル延期及び本薬の投与調節［減量（用量を減量又は投与間隔を延長）又は投与中断（サイクル内での投与延期又は投与スキップ）］を実施した。

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，減量に至った有害事象は認められなかった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 3 例（60.0%）に認められ，好中球減少症，倦怠感，発熱，回転性めまい，複視，CRS，COVID-19，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例，20.0%）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，減量に至った有害事象は認められなかった。投与サイクル延期又は投与調節に至った有害事象は 5 例（83.3%）に認められ，好中球減少症（4 例，66.7%），貧血（1 例，16.7%）であった。

投与中止に至った有害事象

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）及び 0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）いずれにおいても，本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.2.3 特に注目すべき有害事象

CRS

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，CRS が 2 例（40.0%）に認められ，全て Grade 1 であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 2 例であった。支持療法として，トシリズマブ又はアセトアミノフェンが投与された被験者は各 2 例（40.0%）であり，コルチコステロイドが投与された被験者はいなかった。1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 1 例（20.0%）であった。CRS は，step-up 投与期間（step-up 投与 1：2 例，40.0%，step-up 投与 2：0 例）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：1 例，20.0%）に認められ，CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 1.18（0.9～1,5）日であり，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 1.91（0.7～9.6）日であった。全ての CRS は消失した。CRS の症状は 2 例（40.0%）に認められ，発熱，背部痛及び頭痛（各 2 例，40,0%）であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，CRS が 5 例（83.3%）に認められ，全て Grade 1 であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 5 例であった。支持療法として，トシリズマブが投与された被験者は 4 例（66.7%）であり，コルチコステロイドが投与された被験者はいなかった。アセトアミノフェンが投与された被験者は 5 例（83.3%）であった。1 回の CRS の治療のためにトシリズマブを複数回投与された被験者は 1 例（16.7%）であった。CRS は，step-up 投与期間（step-up 投与 1：2 例，33.3%，step-up 投与 2：3 例，50.0%，step-up 投与 3：2 例，33.3%）又は初回投与サイクル（Cycle 1 Day 1：1 例，16.7%）に認められ，CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は 1.17（0.9～2.3）日であり，CRS の持続時間の中央値（範囲）は 1.10（0.1～3.5）日であった。全ての CRS は消失した。CRS の症状は 5 例（83.3 %）に認められ，全て発熱であった。

「神経系有害事象」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「神経系有害事象」（SOC が「神経系障害」及び「精神障害」に分類される事象）は 3 例（60.0%）に認められた。2 例以上に認められた「神経系有害事象」は味覚減退（2 例，40.0%）であった。Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「神経系有害事象」は 4 例（66.7%）に認められた。2 例以上に認められた「神経系有害事象」は味覚不全（2 例，33.3%）であった。Grade 3 又は 4 の「神経系有害事象」は認められなかった。

「神経毒性」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「神経毒性」［本薬と関連性がある「神経系有害事象」のうち「味覚不全」（味覚不全，味覚消失，味覚減退，及び味覚障害）を除いた事象，ICANS も含む］は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「神経毒性」は 1 例（16.7%）に認められ，不眠症（Grade 1）であった。

ICANS

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）及び 0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）いずれにおいても，ICANS は認められなかった。

2.5.5.4.2.4 臨床的に注目すべき有害事象

sARR

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，sARR は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，sARR は 1 例（16.7%）に認められ，Grade 1 の発熱であった。

ISR

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，ISR は 2 例（40.0%）に認められた。いずれも Grade 1 の注射部位紅斑であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，ISR は 2 例（33.3%）に認められた。内訳は，注射部位紅斑（2 例，33.3%）及び注射部位熱感（1 例，16.7%）であり，いずれも Grade 1 であった。

「低γグロブリン血症」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「低γグロブリン血症」は 2 例（40.0%）に認められた。「低γグロブリン血症」の有害事象は認められず，全て臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者であった。免疫グロブリンを投与された被験者はいなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「低γグロブリン血症」は 2 例（33.3%）に認められた。「低γグロブリン血症」の有害事象は 1 例（16.7%）に認められ，臨床検査でベースライン後の IgG 値が 500 mg/dL 未満となった被験者は 2 例（33.3%）であった。免疫グロブリンを投与された被験者は 2 例（33.3%）であった。

「血球減少症」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「血球減少症」は全例（100.0%）に認められ，Grade 3 又は 4 は 4 例（80.0%）に認められた。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「血球減少症」は 5 例（83.3%）に認められ，Grade 3 又は 4 は 5 例（83.3%）に認められた。

「好中球減少症」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「好中球減少症」は 2 例（40.0%）に認められ，いずれも Grade 3 であった。1 例（20.0%）が G-CSF の投与を必要とした。投与中止，投与サイクル延期又は投与調節に至った「好中球減少症」は 1 例（20.0%）で認められた。発熱性好中球減少症は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「好中球減少症」は 5 例（83.3%）に認められ，Grade 3 が 4 例（66.7%），Grade 4 が 1 例（16.7%）であった。ベースライン時に 6 例中 3 例（50%）で Grade 2 の「好中球減少症」が認められており，その割合は他のコホートよりも高かった。したがって，ベースラインの好中球数の差が Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」の発現率の差を交絡させた可能性がある。5 例（83.3%）が G-CSF の投与を必要とした。投与中止に至った「好中球減少症」は認められず，投与サイクル延期又は投与調節に至った「好中球減少症」は 4 例（66.7%）で認められた。発熱性好中球減少症は認められなかった。

「血小板減少症」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「血小板減少症」は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「血小板減少症」は 1 例（16.7%）に認められ，Grade は 4 であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った「血小板減少症」は認められなかった。

「リンパ球減少症」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「リンパ球減少症」は 3 例（60.0%）に認められ，Grade 3 が 2 例（40.0%），Grade 4 が 1 例（20.0%）であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った「リンパ球減少症」は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「リンパ球減少症」は 3 例（50.0%）に認められ，いずれも Grade 4 であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った「リンパ球減少症」は認められなかった。

「貧血」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「貧血」は 3 例（60.0%）に認められ，Grade 2 が 1 例（20.0%），Grade 3 が 2 例（40.0%）であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った「貧血」は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「貧血」は 1 例（16.7%）に認められ，Grade は 3 であった。投与サイクル延期又は投与調節に至った「貧血」は 1 例（16.7%）に認められた。

「感染症」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「感染症」は 3 例（60.0%）に認められた。内訳は，上気道感染，COVID-19，上咽頭炎，中耳炎及び肺炎（各 1 例，20.0%）であった。Grade 3 又は 4 の「感染症」は認められなかった。全ての被験者（5 例，100.0%）が抗感染症薬を使用していた。全例がスルファメトキサゾール及びトリメトプリムの配合剤を使用し，免疫グロブリンを使用した被験者はいなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「感染症」は 3 例（50.0%）に認められた。内訳は，上気道感染，爪の皮膚糸状菌症及び足部白癬（各 1 例，16.7%）であった。Grade 3 又は 4 の「感染症」は認められなかった。全ての被験者（6 例，100.0%）が抗感染症薬を使用していた。全例がスルファメトキサゾール及びトリメトプリムの配合剤を使用し，1 例（16.7%）が免疫グロブリンを使用していた。

「COVID-19」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「COVID-19」は 1 例（20.0%）に認められた。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「COVID-19」は認められなかった。

「日和見感染」，ヘルペスウイルス感染

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）及び 0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）いずれにおいても，「日和見感染」及びヘルペスウイルス感染は認められなかった。

「皮膚毒性」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「皮膚毒性」（皮膚剥脱，皮膚乾燥，そう痒症，手掌・足底発赤知覚不全症候群）は 2 例（40.0%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 200.0（19～243）日であった。最悪 Grade は Grade 1 又は Grade 2（各 1 例，20.0%）であった。支持療法を受けた被験者は 2 例（40.0%）であり，デキサメタゾンプロピオン酸エステル，ジフルプレドナート，モメタゾンフランカルボン酸エルテル，尿素，ベポタスチンベシル酸塩，エメダスチンフマル酸塩及びオロパタジン塩酸塩（各 1 例，20.0%）であった。本薬の投与中止又は投与調節に至った「皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「皮膚毒性」は 66.7%（2/3 件）であり，「皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 38.5（24

～53）日であった。「発疹」（発疹，斑状丘疹状皮疹，紅斑性皮疹，紅斑）は 1 例（20.0%）に認められ，最悪 Grade は，Grade 1 であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（9～35）日であった。支持療法として，ジフルプレドナート及びデスロラタジンが投与された。本薬の投与中止及び投与調節に至った「発疹」は認められなかった。「発疹」の持続期間は 21.0 日であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「発疹以外の皮膚毒性」は 2 例（33.3%）に認められた。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 20.0（15～105）日であった。最悪 Grade はいずれも Grade 1（2 例，33.3%）であった。支持療法を受けた被験者は 2 例（33.3%）であり，ヘパリン類似物質及びムコ多糖体多硫酸エステル（各 1 例，16.7%）であった。本薬の投与中止及び投与調節に至った「発疹以外の皮膚毒性」は認められなかった。CCO までに回復した皮膚毒性は 33.3%（1/3 件）であり，「発疹以外の皮膚毒性」の持続期間の中央値（範囲）は 23.0（23～23）日であった。「発疹」は 2 例（33.3%）に認められ，最悪 Grade はいずれも Grade 2 であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 102.0（71～341）日であった。支持療法を受けた被験者は 2 例（33.3%）であり，ジフルプレドナート（2 例，33.3%），ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル，ジフェンヒドラミン，フルオシノニド，ヘパリン類似物質及びフェキソフェナジン塩酸塩（各 1 例，16.7%）であった。本薬の投与中止及び投与調節に至った「発疹」は認められなかった。「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 46.0（5～87）日であった。

「爪毒性」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「爪毒性」（爪変色，爪の障害，爪甲剥離症，爪甲脱落症，爪破損，爪ジストロフィー，爪毒性，爪線状隆起）は 1 例（20.0%）に認められ，最悪 Grade は Grade 1 であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値は 120.0 日であった。当該被験者は支持療法を受けなかった。本薬の投与中止又は投与調節に至った「爪毒性」は認められなかった。「爪毒性」は CCO までに回復し（1/1 件，100.0%），持続期間は 373.0 日であった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「爪毒性」は 1 例（16.7%）に認められ，最悪 Grade は Grade 2 であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値は 29.0 日であった。当該被験者は支持療法を受けた。本薬の投与中止又は投与調節に至った「爪毒性」は認められなかった。CCO までに回復した「爪毒性」は 33.3%（1/3 件）であり，「爪毒性」の持続期間は 122.0 日であった。

「口腔毒性」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，「味覚不全」（味覚不全，味覚消失，味覚障害，味覚減退）は 3 例（60.0%）に認められ，最悪 Grade はいずれも Grade 1 であった（Grade 2 が NCI-CTCAE で考えられる最悪 Grade）。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 12.0（11～12）日であった。支持療法を受けた被験者は 1 例（20.0%）であり，酢酸亜鉛水和物（1 例，20.0%）であった。本薬の投与中止又は投与調節に至った「味覚不全」は認められなかった。CCO までに回復した「味覚不全」は 33.3%（1/3 件）であり，「味覚不全」の持続期間は 481.0 日であった。口内乾燥は 1 例（20.0%）に認められ，最悪 Grade は Grade 2（1 例，20.0%）

であった。本薬の投与中止又は調節に至った口内乾燥は認められなかった。口内乾燥は全てCCO までに回復した。口内乾燥の持続期間は 351.0 日であった。食欲減退は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，「味覚不全」は 4 例（66.7%）に認められた。最悪 Grade は Grade 1（3 例，50.0%）又は Grade 2（1 例，16.7%）であった。初回 step-up 投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 10.5（3～16）日であった。支持療法を受けた被験者は 1 例（16.7%）であり，ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン（1 例，16.7%）であった。本薬の投与中止又は投与調節に至った「味覚不全」は認められなかった。CCO までに回復した「味覚不全」は 25.0%（1/4 件）であり，「味覚不全」の持続期間は 334.0 日であった。口内乾燥は認められなかった。食欲減退は 1 例（16.7%）に認められ，最悪 Grade は Grade 1 であった。本薬の投与中止又は投与調節に至った食欲減退は認められなかった。食欲減退はCCO までに回復した。食欲減退の持続期間は 24.0 日であった。

体重減少

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）では，体重減少は 1 例（20.0%）に認められた。最悪 Grade は Grade 3 であったが，本薬の投与中止又は投与調節には至らなかった。

0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）では，体重減少は認められなかった。

「腫瘍崩壊症候群」，二次性悪性腫瘍，「免疫介在性有害事象」

0.4 mg/kg QW コホート（5 例）及び 0.8 mg/kg Q2W コホート（6 例）いずれにおいても，「腫瘍崩壊症候群」，二次性悪性腫瘍及び「免疫介在性有害事象」は認められなかった。

2.5.5.5 海外 MMY1001 試験第 1 相（用量漸増/用量拡大パート）の安全性の結果

第 1 相パート 1（用量漸増）及びパート 2（用量拡大）における，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした，本薬単剤療法の安全性プロファイルは予測可能かつ臨床的に管理可能であった。第 1 相パート 1（用量漸増）では，複数の用量で漸増しながら IV 投与（0.0005 mg/kg Q2W～0.180 mg/kg QW）及び SC 投与（0.005 mg/kg QW～1.6 mg/kg Q4W）して評価した。

0.405 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。0.8 mg/kg Q2W SC 投与で DLT が 1 件（発疹）認められたが，本薬の投与は中止せず，投与継続可能であった。0.405 mg/kg QW SC 投与では DLT は認められなかった。

0.405 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与より高い用量では，本薬の忍容性は低いと考えられた。第 1 相では，SC 投与の QW 用量を 0.405 mg/kg から 0.8 mg/kg に，又は Q2W 用量を 0.8 mg/kg から 1.2 mg/kg に変更した結果を比較したところ，減量した被験者の割合がそれぞれ 26.7%から 54.5%，18.2%から 31.3%に増加した。より高用量での減量の理由は，主に有害事象によるものであり，投与の早期（Cycle 1 又は 2）に起こることが多かったが，0.405 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与での減量はより後半のサイクルで起こる傾向があった。

2.5.5.6 用量制限毒性

MMY1001 試験第 1 相パート 1（用量漸増）で DLT が 5 例に認められた。内訳は Grade 4 のリパーゼ増加（0.0075 mg/kg IV 投与で 1 例），Grade 3 の斑状丘疹状皮疹（0.135 mg/kg QW SC 投与，0.8 mg/kg QW SC 投与及び 1.6 mg/kg Q4W SC 投与で各 1 例），Grade 3 の発疹（0.8 mg/kg Q2W SC 投与で 1 例）であった。

国内 MMY1003 試験では DLT は認められなかった。

2.5.5.7 世界における市販後使用経験

【2.7.4.6】

本薬の国際誕生日は，米国にて再発又は難治性の MM の適応で承認された 2023 年 8 月 9 日であり，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに，累計およそ 1,964 人に臨床試験で本薬が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累計出荷量（1,125,348 mg）に基づく市販後の本薬の推定曝露は QW では 672 人年，Q2W では 625 人年であった。市販後データから，本薬のベネフィットリスクプロファイルに影響を及ぼすような安全性及び有効性の新たなデータは得られていない。

参考文献

Areethamsirikul N, Reece DE. The risk of secondary primary malignancies after therapy for multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2015;56:3012-3021.

Lancman G, Lozada K, Athar N, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for preventing infections in patients with multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(5):e470-e476.

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-195.

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASCTC Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.

Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015;100:1254-1266.

Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer. 2018; 6:56. Available at https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003181. Accessed 20 Oct 2021.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

【2.5.1.2.2】

MM は B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍であり，M 蛋白の産生，貧血を主とする造血障害，腎臓障害，骨痛や病的骨折を伴う溶骨性変化，高カルシウム血症及び易感染性など多彩な臨床症状を呈する（日本骨髄腫学会 2024）。2009～2011 年に診断された MM 患者の 5 年相対生存率は 42.8%であり，MM は予後不良な疾患である（がん研究振興財団 2024）。近年，治療選択肢が増えたにもかかわらず，MM は再発し，既存の治療に難治性になる。また，再発して症状の再燃を繰り返す度に，QOL が低下し，治療が奏効する可能性は低くなり，奏効持続期間は短くなる（Mateos 2022）。現時点で，MM は治癒が期待できない造血器悪性腫瘍である（日本血液学会 2023）。

2.5.6.1.2 現行の治療

【2.5.1.2.3】

現在，MM で主に使用されている治療薬は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体である。これらの薬剤を併用した再発又は難治性の MM に対する新たな治療レジメンが近年多く開発されており，国内外のガイドラインでは，PI，IMiD，抗 CD38 抗体のうち 2 剤以上を併用する治療レジメンが推奨されている（日本血液学会 2023; NCCN 2025; Dimopoulos 2021）。しかしながら，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療後に再発し，治療抵抗性となった場合の治療選択肢は限定的であり，予後は不良である。

米国及び欧州では近年，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療薬として，XPO1 阻害薬である Selinexor，BCMA 及び CD3 を標的とする二重特異性抗体であるテクリスタマブ，エルラナタマブ，及び本薬が承認された。日本では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を持つ MM 患者を対象とした臨床試験結果に基づき，エルラナタマブが 2024 年 3 月に承認，テクリスタマブが 2024 年 5 月に承認申請された。一方，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象としたランダム化試験で有効性が検証された治療は依然として存在しない。

再生医療等製品では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して CAR-T 療法の開発が進んでおり，BCMA を標的とする ide-cel 及び cilta-cel が国内外で承認されている。しかしながら，CAR-T 療法は治療開始までに時間を要し，実施可能な患者数に限界がある等，種々の課題や制約がある。

以上のことから，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対するアンメットメディカルニーズは依然として高く，BCMA を標的とした治療法に無効となった場合でも有効性が期待できる BCMA とは異なる標的を対象とした治療法の開発が待ち望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.4.4】

本薬は，GPRC5D 及び CD3 を標的とした新規のヒト化 IgG4 二重特異性抗体であり，既存の治療法とは異なる骨髄腫細胞上の表面抗原を標的とする。

MMY1001 試験及び MMY1003 試験の結果から，複数の治療歴を有し，T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない再発又は難治性の MM 患者において，本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与は良好な臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。さらに，複数の治療歴を有し，かつ T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者においても，同様に良好な臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。

0.4 mg/kg QW SC 投与

MMY1001 試験コホート A における主解析時点の追跡期間の中央値は 10.81 カ月であった。主要評価項目である ORR は 73.0%（95% CI：64.2%，80.6%）であり，95% CI の下限が事前に規定した閾値奏効率である 30%を上回った。前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（3～13）ラインであった。臨床的に重要な複数の部分集団での ORR は，全体集団と一貫していた。10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 32.8%であり，CR 以上を達成した被験者における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 52.9%であった。奏効例の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，それぞれ 56.6%及び 27.9%であった。DOR の中央値は 8.3（95% CI：6.5，NE）カ月であった。奏効後 6 及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，それぞれ 66.7%（95% CI：55.7%，75.5%）及び 48.2%（95% CI：37.1%，58.4%）と推定された。PFS の中央値は 7.0（95 %CI：5.7，9.1）カ月であった。追加解析時点においても，良好な有効性が示された。また，リアルワールドデータとの比較においても，本薬の高い有効性が示された。

本薬は抗体であり，特定の薬物代謝酵素の遺伝子多型に起因する内因性民族的要因の影響を受けないと想定される。また，MM の診断方法及び治療効果判定基準は国内外で同一のガイドラインが使用されており，MM の治療体系は国内外で概ね類似していることから，外因性民族的要因も想定されない。よって，日本人と非日本人と同程度の有効性が期待でき，これを裏付ける結果が MMY1001 試験日本コホートで得られた。コホート A と同じ MM 患者を対象とした日本コホートにおける主解析時点の追跡期間の中央値は 9.23 カ月であった。主要評価項目である ORR は 77.8%（95% CI：60.8%，89.9%）であり，95% CI の下限が事前に規定した閾値奏効率である 30%を上回った。前治療ライン数の中央値（範囲）は 3.5（3～13）ラインであった。10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 36.1%であり，CR 以上を達成した被験者における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 47.1%であった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上を達成した被験者は，それぞれ 72.2%及び 47.2%であった。DOR の中央値は未達であった（95% CI：10.2 カ月，NE）。奏効後 6 及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，いずれも 88.4%（95% CI：68.0%，96.1%）と推定された。PFS の中央値は 15.5（95 %CI：11.3，NE）カ月であった。

以上より，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者において，日本人及び非日本人ともに本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与の良好な有効性が示された。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与

MMY1001 試験コホート C における主解析時点の追跡期間の中央値は 4.70 カ月であった。主要評価項目である ORR は 50.5%（95 %CI：40.7%，60.2%）であり，95% CI の下限が事前に設定した閾値奏効率である 30%を上回った。臨床データパッケージの主たる根拠とした追加解析時点（追跡期間の中央値：11.959 カ月）において，ORR は 72.5%（95% CI：63.1%，80.6%）であり，本薬 0.4 mg/kg QW 投与と同程度であった。前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（3～12）ラインであった。臨床的に重要な複数の部分集団での ORR は，全体集団と一貫していた。10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 36.7%であり，CR 以上を達成した被験者における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 47.7%であった。奏効例の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，それぞれ 62.4%及び 40.4%であった。DOR の中央値は未達（95% CI：NE，NE）であった。奏効後 6 及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，それぞれ 87.1%（95% CI：77.3%，92.8%）及び 82.7%（95% CI：72.0%，89.6%）と推定された。PFS の中央値は未達（95% CI：NE，NE）であり，本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与と比較して同程度以上の結果が示された。以上より，非日本人 MM 患者において本薬 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の有効性プロファイルに本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与と明らかな差異は認められなかった。また，リアルワールドデータとの比較においても，本薬の高い有効性が示された。

国内 MMY1003 試験では有効性に関する仮説検定は実施しておらず，また 6 例と少数例ではあるものの，日本人における 0.8 mg/kg Q2W コホートの ORR（医師判定）は 83.3%（5/6 例）であり，DOR の中央値は 7.5（95% CI：2.8，NE）カ月であった。0.8 mg/kg Q2W コホートおいて，MMY1001 試験コホート C（非日本人）の追加解析時点及び日本コホート（0.4 mg/kg QW SC 投与）と同程度の ORR が認められ，有効性に明らかな国内外差は認められなかった。さらに，非日本人における 0.4 mg/kg QW SC 投与（コホート A）及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（コホート C）で有効性に明らかな差異は認められなかったことと，本薬では内因性及び外因性民族的要因は想定されず，0.4 mg/kg QW SC 投与において日本人（日本コホート）と非日本人（コホート A）の有効性及び PK に明らかな国内外差が認められなかったことを踏まえると，0.8 mg/kg Q2W SC 投与は日本人においても非日本人と同様の有効性が期待できる。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり

複数の治療歴を有し，かつ T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する MM 患者を対象とした MMY1001 試験コホート B において，主解析時点の追跡期間の中央値は 6.97 カ月であった。主要評価項目である ORR は 64.7%（95% CI：46.5%，80.3%）であり，95% CI の下限が事前に設定した閾値の 15%を上回った。前治療ライン数の中央値（範囲）は 6.0（3～15）ラインであった。10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 8.8%であり，CR 以上を達成した被験者における 10^{-5} 感度閾値での MRD 陰性率は 11.1%であった。奏効例の大部分は Cycle 2 開始までに奏効が認められ，時間経過とともに奏効が深くなった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上の被験者の割合は，それぞれ 41.2%及び 26.5%であった。DOR の中央値は 7.49（95% CI：2.5，15.3）カ月であった。奏効後 6 及び 9 カ月時点で奏効を持続していた被験者の割合は，それぞれ 78.1%（95% CI：44.6%，92.7%）及び 66.9%（95% CI：31.8%，86.9%）と推定された。PFS の中央値は未達

（95 %CI：3.1，NE）カ月であった。追加解析時点の ORR は 73.5%（95% CI：55.6%，87.1%）であった。最良効果が VGPR 以上及び CR 以上を達成した被験者の割合は，それぞれ 58.8%及び 47.1%であり，T 細胞リダイレクト療法による治療歴がないコホート A 及び C の追加解析時点の結果と同程度であった。DOR は 11.9（95% CI：4.8，NE）カ月とコホート A の追加解析時点の DOR（9.5 カ月，95% CI：6.7，13.3 カ月）と同程度であった。また，第 1 相で T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する MM 患者に本薬 0.8 mg/kg Q2W を投与した被験者 8 例を含む併合 RP2D の ORR は，追加解析時点で 64.7%であり，コホート A 及び C と大きな違いはなかった。

日本人では，当該患者集団を対象に有効性及び安全性を評価する試験は実施していないものの，MMY1003 試験 0.4 mg/kg QW コホートにおいて，BCMA CAR-T 細胞療法の治療歴のある 1 例が組み入れられた。当該被験者は CR を達成し，DOR は 16.8 カ月であった。非日本人（コホート A 及び B）において T 細胞リダイレクト療法により治療歴の有無にかかわらず良好な有効性が示されたことと，本薬では内因性及び外因性民族的要因の影響は想定されず，日本人（日本コホート）と非日本人（コホート A）の有効性及び PK 明らかな国内外差は認められなかったことを踏まえると，日本人の当該患者集団でも良好なベネフィットが期待できる。

2.5.6.3 リスク

【2.5.5.3】

0.4 mg/kg QW SC 投与

MMY1001 試験コホート A において，主解析時点で認められた有害事象は本薬の作用機序から予測されるものであり，臨床的に管理可能であった。コホート A 及び併合 RP2D における安全性の概要を以下に示す。

- 本薬の投与中止に至った有害事象は，コホート A で 7 例（5.7%）に認められた。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 6 例（4.9%）に認められ，2 例以上に認められた本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は ICANS（2 例，1.6%）であった。併合 RP2D で認められた本薬の投与中止に至った有害事象は，コホート A と同じであった（7 例，4.9%）。
- 死亡に至った有害事象は，コホート A で 5 例（4.1%）に認められ，いずれも本薬との関連性はなしと判断された。併合 RP2D で認められた死亡に至った有害事象は，コホート A と同じであった（5 例，3.5%）。
- CRS は，コホート A で 96 例（78.7%）に認められた。Grade 3 の CRS は 3 例（2.5%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 89 例（73.0%）であり，37 例（30.3%）がトシリズマブを投与された。CRS の持続期間の中央値は 2.0 日であった。CRS は 1 件を除き，全て回復した。併合 RP2D では，CRS は 113 例（79.0%）に認められた。Grade 3 の CSR はコホート A と同じであった。認められた CRS は，ほとんどが低 Grade で，早期に発現し，持続期間が短かった。
- 「神経毒性」（ICANS を含む）は，コホート A で 36 例（29.5%）に認められた。Grade 3 の「神経毒性」は 2 例（1.6%，いずれも ICANS）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。併合 RP2D では 42 例（29.4%）に認められ，Grade 3 の神経毒性はコホート A と同じであった。認められた「神経毒性」は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，持続期間は短か

った。第 2 相のみで評価した ICANS は，コホート A で 13 例（10.7%）に認められた。Grade 3 の ICANS は 2 例（1.6%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。

- 「味覚不全」（味覚消失，味覚不全，味覚減退，味覚障害）は，コホート A で 85 例（69.7%）に認められ，Grade 1 が 48 例（39.3%），Grade 2（NCI-CTCAE で考えられる最悪 Grade）が 37 例（30.3%）であった。口内乾燥は 30 例（24.6%）に認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった（NCI-CTCAE で考えられる最悪 Grade は 3）。食欲減退は 19 例（15.6%）に認められ，Grade 1 が 12 例（9.8%），Grade 2 が 6 例（4.9%）であった。併合 RP2D では，「味覚不全」，口内乾燥及び食欲減退はそれぞれ 101 例（70.6%），36 例（25.2%）及び 25 例（17.5%）に認められた。
- 体重減少は，コホート A で 49 例（40.2%）に認められ，Grade 1 が 20 例（16.4%），Grade 2 が 26 例（21.3%）であった。多くが Cycle 2 以降に発現した。投与調節（減量，投与延期又は投与スキップ）及び投与中止に至った体重減少は，それぞれ 5 例（4.1%）及び 1 例（0.8%）に認められた。併合 RP2D では，体重減少は 57 例（39.9%）に認められた。投与調節に至った体重減少は 7 例（4.9%）に認められ，投与中止に至った体重減少はコホート A と同じであった。
- 「感染症」は，コホート A で 72 例（59.0%）に認められた。死亡に至った感染症は 3 例（2.5%），日和見感染症は 4 例（3.3%）に認められ，発現割合は低かった。「感染症」が認められた 72 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者は 9 例（12.5%）であり，「感染症」と好中球減少症の併発率は低かった。併合 RP2D では，「感染症」は 82 例（57.3%）に認められた。死亡に至った「感染症」はコホート A と同じであった。日和見感染症は 5 例（3.5%）に認められた。

日本コホートにおいて，日本人特有の新たな安全性の懸念は認められず，日本人と非日本人で本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与の安全性に明らかな差異は認められなかった。日本コホートで認められた有害事象は臨床的に管理可能であった。日本コホートにおける安全性の概要を以下に示す。

- 本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（2.8%，Grade 3 のブドウ球菌性敗血症）に認められたが，本薬との関連性はないと判断された。
- Grade 5 の有害事象は 3 例（8.3%）に認められた。
  - 主な死因として Grade 5 の呼吸不全が 2 例に認められ，いずれも本薬との関連性はなしと判断された。
  - 主な死因として Grade 5 の肺炎が 1 例に認められ，本薬との関連性はありと判断された。当該被験者は Grade 5 の間質性肺疾患も同時に認められたが，本薬と関連性なしと判断された。
- CRS は 27 例（75.0%）に認められ，最悪重症度は Grade 1 又は 2 であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 26 例（72.2%）であり，22 例（61.1%）がトシリズマブを投与された。CRS の持続期間の中央値は 2.0 日であった。CRS は全て回復した。
- 「神経毒性」（ICANS を含む）は認められなかった。
- 「味覚不全」は 29 例（80.6%）に認められ，Grade 1 が 14 例（38.9%），Grade 2 が 15 例（41.7 %）であった。口内乾燥は 7 例（19.4%），食欲減退は 6 例（16.7%）に認められ，い

ずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

- 体重減少は 8 例（22.2%）に認められ，Grade 1 が 1 例（2.8%），Grade 2 が 4 例（11.1%）であった。多くが Cycle 2 以降に発現した。投与調節又は投与中止に至った体重減少は認められなかった。
- 「感染症」は 19 例（52.8%）に認められた。「感染症」が認められた 19 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者は認められなかった。

0.8 mg/kg Q2W SC 投与

MMY1001 試験コホート C において，追加解析時点で認められた有害事象は本薬の作用機序から予測されるものであり，臨床的に管理可能であった。コホート C 及び併合 RP2D における安全性の概要を以下に示す。

- 本薬の投与中止に至った有害事象は，コホート C で 10 例（9.2%）に認められた。本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は 7 例（6.4%）に認められ，2 例以上に認められた本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は味覚不全（2 例，1.8%）であった。併合 RP2D では，本薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（8.3%）に認められた。
- 死亡に至った有害事象はコホート C で 4 例（3.7%）に認められ，いずれも本薬との関連性はなしと判断された。併合 RP2D では死亡に至った有害事象は 6 例（4.1%）に認められ，いずれも本薬との関連性はなしと判断された。
- CRS は，コホート C で 79 例（72.5%）に認められた。Grade 3 の CRS は 1 例（0.9%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 74 例（67.9%）であり，36 例（33.0%）がトシリズマブを投与された。CRS の持続期間の中央値は 2.0 日であった。CRS は全て回復した。併合 RP2D では，CRS は 108 例（74.5%）に認められた。Grade 3 の CRS は 1 例（0.7%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。認められた CRS は，ほとんどが低 Grade で，早期に発現し，持続期間が短かった。
- 「神経毒性」（ICANS を含む）は，コホート C で 37 例（33.9%）に認められた。Grade 3 の「神経毒性」は 6 例（5.5%）に，Grade 4 は 1 例（0.9%）に認められ，Grade 5 は認められなかった。併合 RP2D では 43 例（29.7%）に認められ，Grade 3 及び 4 の「神経毒性」はコホート C と同じであった。認められた「神経毒性」は，ほとんどが Grade 1 又は 2 であり，持続期間は短かった。第 2 相のみで評価した ICANS は，コホート C で 12 例（11.0%）に認められた。Grade 3 及び 4 の ICANS は，それぞれ 3 例（2.8%）及び 1 例（0.9%）に認められ，Grade 5 は認められなかった。
- 「味覚不全」は，コホート C で 79 例（72.5%）に認められ，Grade 1 が 45 例（41.3%），Grade 2 が 34 例（31.2%）であった。口内乾燥は 36 例（33.0%）に認められ，Grade 1 が 24 例（22.0%），Grade 2 が 12 例（11.0%）であった。食欲減退は 26 例（23.9%）に認められ，Grade 1 が 20 例（18.3%），Grade 2 が 5 例（4.6%）であった。併合 RP2D では，「味覚不全」，口内乾燥及び食欲減退は，それぞれ 103 例（71.0%），58 例（40.0%）及び 38 例（26.2%）に認められた。
- 体重減少は，コホート C で 43 例（39.4%）に認められ，Grade 1 が 13 例（11.9%），Grade 2 が 24 例（22.0%）であった。多くが Cycle 2 以降に発現した。投与調節及び投与中止に至っ

た体重減少は，それぞれ 4 例（3.7%）及び 1 例（0.9%）に認められた。併合 RP2D では，体重減少は 60 例（41.4%）に認められた。投与調節に至った体重減少は 6 例（4.1%）に認められ，投与中止に至った体重減少はコホート C と同じであった（1 例，0.7%）。

- 「感染症」は，コホート C で 78 例（71.6%）に認められた。死亡に至った感染症は 2 例（1.8%），日和見感染症は 7 例（6.4%）に認められ，発現割合は低かった。「感染症」が認められた 78 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者は 3 例（3.8%）であり，「感染症」と好中球減少症の併発率は低かった。併合 RP2D では，「感染症」は 96 例（66.2%）に認められた。死亡に至った「感染症」はコホート C と同じであった。日和見感染症は 8 例（5.5%）に認められた。

国内 MMY1003 試験において，日本人 6 例が 0.8 mg/kg Q2W SC 投与された。少数例ではあるものの，認められた有害事象は臨床的に管理可能であった。日本人における 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の安全性は，非日本人の 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（コホート C）及び日本人の 0.4 mg/kg QW SC 投与（日本コホート）と明らかな差異は認められなかった。さらに，非日本人における 0.4 mg/kg QW SC 投与（コホート A）及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与（コホート C）で安全性に明らかな差異は認められなかったことと，本薬では内因性及び外因性民族的要因の影響は想定されず，0.4 mg/kg QW SC 投与において日本人（日本コホート）と非日本人（コホート A）の安全性に明らかな国内外差が認められなかったことを踏まえると，0.8 mg/kg Q2W SC 投与は日本人においても非日本人と同様の安全性が期待できる。MMY1003 試験 0.8 mg/kg Q2W コホートにおける安全性の概要を以下に示す。

- 投与中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。
- CRS は 5 例（83.3%）に認められ，全て Grade 1 であった。
- 「神経毒性」（ICANS を含む）は 1 例（16.7%，不眠症）が認められたが，Grade 1 であった。ICANS は認められなかった。
- 「味覚不全」は 4 例（66.7%）に認められ，Grade 1（3 例，50.0%）又は Grade 2（1 例，16.7%）であった。口内乾燥及び食欲減退は認められなかった。
- 体重減少は認められなかった。
- 「感染症」は 3 例（50.0%）に認められた。

T 細胞リダイレクト療法治療歴あり

複数の治療歴を有し，かつ T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する MM 患者を対象としたコホート B において，主解析時点で認められた有害事象は，コホート A と比較して臨床的に意義のある差異は認められなかった。追加解析時点でも新たな懸念は認められなかった。コホート B 及び併合 RP2D における安全性の概要を以下に示す。

- 本薬の投与中止に至った有害事象はコホート B で 2 例（5.9%）に認められ，いずれも本薬と関連性があると判断された。2 例以上に認められた本薬と関連性がある投与中止に至った有害事象はなかった。併合 RP2D では，本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（5.9%）に認められた。
- 死亡に至った有害事象はコホート B 及び併合 RP2D いずれにおいても認められなかった。

- CRS は，コホート B で 27 例（79.4%）に認められ，全て Grade 1 又は 2 であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 27 例（79.4%）であり，14 例（41.2%）がトシリズマブを投与された。CRS の持続期間の中央値は 2.0 日であった。CRS は全て回復した。併合 RP2D では，CRS は 39 例（76.5%）に認められた。Grade 3 の CRS は 1 例（2.0%）に認められ，Grade 4 又は 5 は認められなかった。認められた CRS は，ほとんどが低 Grade で，早期に発現し，持続期間が短かった。
- 「神経毒性」（ICANS を含む）は，コホート B で 8 例（23.5%）に認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった。併合 RP2D では 10 例（19.6%）に認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった。認められた「神経毒性」は Grade 1 又は 2 であり，持続期間は短かった。第 2 相のみで評価した ICANS は，コホート B で 1 例（2.9%）に認められ，Grade 1 であった。
- 「味覚不全」は，コホート B で 26 例（76.5%）に認められ，Grade 1 が 18 例（52.9%），Grade 2 が 8 例（23.5%）であった。口内乾燥は 17 例（50.0%）に認められ，Grade 1 が 13 例（38.2%），Grade 2 が 4 例（11.8%）であった。食欲減退は 7 例（20.6%）に認められ，Grade 1 が 4 例（11.8%），Grade 2 が 3 例（8.8%）であった。併合 RP2D では，「味覚不全」，口内乾燥及び食欲減退は，それぞれ 39 例（76.5%），25 例（49.0%）及び 10 例（19.6%）に認められた。
- 体重減少は，コホート B で 10 例（29.4%）に認められ，Grade 1 又は 2 であった（各 5 例，14.7%）。多くが Cycle 2 以降に発現した。投与調節及び投与中止に至った体重減少は，それぞれ 2 例（5.9%）及び 1 例（2.9%）に認められた。併合 RP2D では，体重減少は 15 例（29.4%）に認められた。投与調節に至った体重減少は 2 例（3.9%），投与中止に至った体重減少は 1 例（2.0%）であり，コホート C と同じであった。
- 「感染症」はコホート B で 22 例（64.7%）に認められた。死亡に至った感染症及び日和見感染症認められなかった。「感染症」が認められた 22 例のうち，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」を併発していた被験者は 6 例（27.3%）であり，「感染症」と好中球減少症の併発率は低かった。併合 RP2D では，「感染症」は 32 例（62.7%）に認められた。死亡に至った「感染症」は認められなかった。日和見感染症は 3 例（5.9%）に認められた。

日本人では，当該患者集団を対象に有効性及び安全性を評価する試験は実施していないものの，MMY1003 試験 0.4 mg/kg QW コホートにおいて，BCMA CAR-T 細胞療法の治療歴のある 1 例が組み入れられた。0.4 mg/kg QW コホートで認められた有害事象において，安全性に懸念があるものは認められなかった。非日本人（コホート A 及び B）において T 細胞リダイレクト療法による治療歴の有無にかかわらず安全性に明らかな差異は認められなかったことと，本薬では内因性及び外因性民族的要因の影響は想定されず，日本人（日本コホート）と非日本人（コホート A）の安全性に明らかな国内外差は認められなかったことを踏まえると，日本人の当該患者集団でも非日本人と同様の安全性が期待できる。

CRS は本薬の作用機序から発現が想定される事象であり，ICANS を含む神経毒性は発現機序が明確ではないものの，T 細胞に作用する薬剤の各種治療で報告されている事象である。また，重篤な感染症は，基礎疾患である MM が免疫機能低下を伴う免疫系細胞（形質細胞）の骨髄疾

患であることから一般的な合併症の一つであり，本薬の作用機序も鑑み，発現リスクの増加が考えられる。これらを踏まえ，上記の臨床試験等の結果を考慮し，本薬の医薬品リスク管理計画では，CRS，神経毒性（ICANS を含む）及び重篤な感染症については，プロトコルに準じた管理ガイドラインの周知が必要と考える。添付文書で注意喚起を行う通常のリスク最小化活動に加えて，医療従事者に対して適正使用ガイドを用いて，臨床試験等における副作用概況，投与患者の選択基準，投与前・投与中の注意事項等に関する情報提供を行う。患者に対しては CRS 及び神経毒性（ICANS を含む）の初期症状の早期発見，医療機関での適切な早期診断・治療，重篤化を防ぐことを目的として，患者カードの提供を予定している。また，通常の医薬品安全性監視活動に加えて市販直後調査を計画しており，使用実態を把握し，更なる検討を行う予定である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

MMY1001 試験及び MMY1003 試験で良好な有効性及び管理可能な安全性の結果が得られたことから，未だ新たな治療選択肢が必要とされる複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対し，本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与のベネフィット・リスクバランスは良好であることが示された。

本薬 0.4 mg/kg QW SC 投与及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与の使い分けは，2 つの用法・用量を直接比較して検討した臨床試験は存在しないため，明確な優先順位付けは困難であるが，用量及び投与頻度の違いを踏まえ，患者背景を考慮しながら造血器悪性腫瘍に対して十分な知識・経験を持つ医師によって適切に選択されるものと考える。2 つの用法・用量があることで，より柔軟に投与スケジュールを選択することができ，患者及び医療従事者にベネフィットがあると考える。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者の現在の治療選択肢としては，エルラナタマブ，ide-cel といった BCMA を標的とした T 細胞リダイレクト療法が標準となりつつあるが，これらの治療に難治性となった MM 患者に対する有用な治療選択肢はない。BCMA を標的とした T 細胞リダイレクト療法の耐性機序の 1 つとして BCMA 抗原の消失が挙げられるが，GPRC5D を標的とする本薬はこれらの耐性機序を有する MM 患者にも有効であると考えられ【2.6.2.2.1.8】，コホート B では当該患者集団に対する本薬の有効性を支持する結果が得られた。以上より，T 細胞リダイレクト療法による治療に難治性となった MM 患者においても，本薬は有用な治療選択肢となると考える。

日本人でも，非日本人と同様にベネフィット・リスクバランスは良好であった。特に，0.8 mg/kg Q2W SC 投与例及び T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する被験者は少数ではあるものの，PK を含む得られたデータより有効性は期待でき，日本人特有の安全性の懸念は認められなかった。

T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する患者を含む，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者の予後は不良であり，その治療選択肢は極めて限定的である。当該患者集団において，本薬の安全性プロファイルは予測可能であり，リスクは臨床的に管理可能であった。また，安全性プロファイルは T 細胞活性化，サイトカイン誘導，T 細胞再分布等，本薬の作用機序から想定されるリスクとおおむね一致していた。本薬単剤療法の良好な有効性及び安全性プロファイルを踏まえると，ベネフィットはリスクを上回り，本薬は再発又は難治性の MM 患者に対して有用な治療選択肢となりうる。

参考文献

Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309-322.

Mateos MV, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia.2022;36:1371-1376.

NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma. Version 1. 2025. September 2024.

がん研究振興財団. がんの統計 〈2024 年版〉. 2024. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2024_data_J.pdf Accessed 11 September 2024.

日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. 2023.

日本骨髄腫学会. 多発性骨髄腫の診療指針 第 6 版. 文光堂. 2024.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項